

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/005140

International filing date: 22 March 2005 (22.03.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP
Number: 2004-085799
Filing date: 23 March 2004 (23.03.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 12 May 2005 (12.05.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2 0 0 4 年 3 月 2 3 日

出 願 番 号
Application Number: 特 願 2 0 0 4 - 0 8 5 7 9 9

パリ条約による外国への出願
に用いる優先権の主張の基礎
となる出願の国コードと出願
番号
J P 2 0 0 4 - 0 8 5 7 9 9
The country code and number
of your priority application,
to be used for filing abroad
under the Paris Convention, is

出 願 人
Applicant(s): 東洋紡績株式会社

2 0 0 5 年 4 月 2 0 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川



【書類名】 特許願
【整理番号】 CN04-094
【提出日】 平成16年 3月23日
【あて先】 特許庁長官 殿
【国際特許分類】 A61M 1/16
A61M 1/18
B01D 69/08
B01D 71/68

【発明者】
【住所又は居所】 滋賀県大津市堅田二丁目1番1号 東洋紡績株式会社 総合研究所内
【氏名】 馬淵 公洋

【発明者】
【住所又は居所】 滋賀県大津市堅田二丁目1番1号 東洋紡績株式会社 総合研究所内
【氏名】 横田 英之

【発明者】
【住所又は居所】 大阪府大阪市北区堂島浜二丁目2番8号 東洋紡績株式会社 本社内
【氏名】 玉村 憲幸

【発明者】
【住所又は居所】 滋賀県大津市堅田二丁目1番1号 東洋紡績株式会社 総合研究所内
【氏名】 大野 仁

【発明者】
【住所又は居所】 滋賀県大津市堅田二丁目1番1号 東洋紡績株式会社 総合研究所内
【氏名】 門田 典子

【発明者】
【住所又は居所】 滋賀県大津市堅田二丁目1番1号 東洋紡績株式会社 総合研究所内
【氏名】 加藤 典昭

【発明者】
【住所又は居所】 大阪府大阪市北区堂島浜二丁目2番8号 東洋紡績株式会社 本社内
【氏名】 柴野 博史

【発明者】
【住所又は居所】 大阪府大阪市北区堂島浜二丁目2番8号 東洋紡績株式会社 本社内
【氏名】 野瀬 克彦

【特許出願人】
【識別番号】 000003160
【氏名又は名称】 東洋紡績株式会社
【代表者】 津村 準二

【代理人】
【識別番号】 100123423
【弁理士】
【氏名又は名称】 柿澤 紀世雄

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 204309

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 特許請求の範囲 1

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【書類名】 特許請求の範囲

【請求項 1】

ポリビニルピロリドンを含むポリスルホン系選択透過性中空糸膜束において、該中空糸膜束よりのポリビニルピロリドンの溶出が10 ppm以下で、かつ過酸化水素の溶出が5 ppm以下であることを特徴とするポリスルホン系選択透過性中空糸膜束。

【請求項 2】

中空糸膜束を長手方向に10個に分割し、各々を透析型人工腎臓装置製造承認基準により定められた試験を実施したとき、すべての抽出液における過酸化水素濃度が5 ppm以下であることを特徴とするポリスルホン系選択透過性中空糸膜束。

【請求項 3】

ポリビニルピロリドンを含むポリスルホン系選択透過性中空糸膜束において、ポリスルホン系選択透過性中空糸膜束を長手方向に10個に分割し、各々について測定した時の過酸化水素の溶出が全ての部位で5 ppm以下であることを特徴とする請求項1または2に記載のポリスルホン系選択透過性中空糸膜束。

【請求項 4】

ポリビニルピロリドンが架橋され不溶化していることを特徴とする請求項1～3のいずれかに記載のポリスルホン系選択透過性中空糸膜束。

【請求項 5】

湿潤状態の中空糸膜束を室温で1年間保存した後に、透析型人工腎臓装置製造承認基準により定められた試験を実施した時の中空糸膜の抽出液におけるUV(220～350 nm)吸光度が0.10以下であることを特徴とする請求項1～4のいずれかに記載のポリスルホン系選択透過性中空糸膜束。

【請求項 6】

主としてポリスルホン系高分子およびポリビニルピロリドン、溶媒からなる紡糸溶液を調製する際、過酸化水素含有量が300 ppm以下のポリビニルピロリドンを用いることを特徴とするポリスルホン系選択透過性中空糸膜束の製造方法。

【請求項 7】

主としてポリスルホン系高分子およびポリビニルピロリドン、溶媒からなる紡糸溶液を調製する際、該構成成分を予備混練し溶解槽に供給し攪拌溶解することを特徴とする請求項6に記載のポリスルホン系選択透過性中空糸膜束の製造方法。

【請求項 8】

主としてポリスルホン系高分子およびポリビニルピロリドン、溶媒からなる紡糸溶液を調製する際、混練機能を有する溶解槽で溶解することを特徴とする請求項6に記載のポリスルホン系選択透過性中空糸膜束の製造方法。

【請求項 9】

主としてポリスルホン系高分子およびポリビニルピロリドン、溶媒からなる紡糸溶液を調製する際、少なくともポリビニルピロリドンが存在する系は窒素雰囲気下、70℃以下の低温で混練および溶解することを特徴とする請求項6～8のいずれかに記載のポリスルホン系選択透過性中空糸膜束の製造方法。

【請求項 10】

主としてポリスルホン系高分子およびポリビニルピロリドン、溶媒からなる紡糸溶液を調製する際、フルード数が0.7～1.3、攪拌レイノルズ数が50～250の条件で溶解することを特徴とする請求項6～9いずれかに記載のポリスルホン系選択透過性中空糸膜束の製造方法。

【請求項 11】

中空糸膜束の乾燥を、減圧下でマイクロ波を照射して乾燥することを特徴とする請求項6～10いずれかに記載のポリスルホン系選択透過性中空糸膜束の製造方法。

【請求項 12】

中空糸膜束の乾燥を、0.1～20 kPaの減圧下、20 kW以下の低出力マイクロ波を照射して乾燥することを特徴とする請求項6～11いずれかに記載のポリスルホン系選

択透過性中空糸膜束の製造方法。

【請求項 13】

中空糸膜束の乾燥を、 $0.1 \sim 20 \text{ kPa}$ の減圧下、 20 kW 以下の低出力マイクロ波を照射して乾燥する際、中空糸膜束の含水率の低下に伴い順次マイクロ波の出力を低下させることを特徴とする請求項 6 ～ 12 いずれかに記載のポリスルホン系選択透過性中空糸膜束の製造方法。

【請求項 14】

長手方向に 10 個に分割し、各々について測定した時の過酸化水素の溶出が全ての部位で 3 ppm 以下である選択透過性中空糸膜束を架橋処理することを特徴とする請求項 6 ～ 13 いずれかに記載のポリスルホン系選択透過性中空糸膜束の製造方法。

【請求項 15】

架橋により不溶化されたポリビニルピロリドンを含むポリスルホン系選択透過性中空糸膜束が充填されてなる血液浄化器において、ポリスルホン系選択透過性中空糸膜束を長手方向に 10 個に分割し、各々について測定した時の過酸化水素の溶出が全ての部位で 5 ppm 以下であることを特徴とする血液浄化器。

【請求項 16】

血液浄化器を室温で 1 年間保存した後に透析型人工腎臓装置製造承認基準により定められた試験を実施した時の中空糸膜の抽出液における UV ($220 \sim 350 \text{ nm}$) 吸光度が 0.10 以下であることを特徴とする請求項 15 に記載の血液浄化器。

【書類名】 明細書

【発明の名称】 ポリスルホン系選択透過性中空糸膜束とその製造方法および血液浄化器

【技術分野】

【０００１】

本発明は、安全性や性能の安定性が高く、特に血液浄化器用等に適したポリスルホン系選択透過性中空糸膜束とその製造方法および血液浄化器に関する。

【背景技術】

【０００２】

腎不全治療などにおける血液浄化療法では、血液中の尿毒素、老廃物を除去する目的で、天然素材であるセルロース、またその誘導体であるセルロースジアセテート、セルローストリアセテート、合成高分子としてはポリスルホン、ポリメチルメタクリレート、ポリアクリロニトリルなどの高分子を用いた透析膜や限外濾過膜を分離材として用いた血液透析器、血液濾過器あるいは血液透析濾過器などのモジュールが広く使用されている。特に中空糸型の膜を分離材として用いたモジュールは体外循環血液量の低減、血中の物質除去効率の高さ、さらにモジュール生産時の生産性などの利点から透析器分野での重要度が高い。

【０００３】

上記した膜素材の中で透析技術の進歩に最も合致したものとして透水性能が高いポリスルホン系樹脂が注目されている。しかし、ポリスルホン単体で半透膜を作った場合は、ポリスルホン系樹脂が疎水性であるために血液との親和性に乏しく、エアロック現象を起こしてしまうため、そのまま血液処理用などに用いることはできない。

【０００４】

上記した課題の解決方法として、ポリスルホン系樹脂に親水性高分子を配合し製膜し、膜に親水性を付与する方法が提案されている。例えば、ポリエチレングリコール等の多価アルコールを配合する方法が開示されている（例えば、特許文献１，２参照）。

【特許文献１】 特開昭６１－２３２８６０号公報

【特許文献２】 特開昭５８－１１４７０２号公報

【０００５】

また、ポリビニルピロリドンを配合する方法が開示されている（例えば、特許文献３，４参照）。

【特許文献３】 特公平５－５４３７３号公報

【特許文献４】 特公平６－７５６６７号公報

【０００６】

特に、後者のポリビニルピロリドンを用いた方法が安全性や経済性の点より注目されており、該方法により上記した課題は解決される。しかしながら、親水性高分子を配合することによる親水性化技術に於いては、透析時に親水性高分子が溶出し浄化された血液に混入するという課題が発生する。該親水性高分子の溶出が多くなると人体に取り異物である親水性高分子の長期透析時の体内蓄積が増え副作用や合併症等を引き起こす可能性がある。そこで、親水性高分子の溶出量は、透析型人工腎臓装置製造承認基準により定められている。該透析型人工腎臓装置製造承認基準においては、ポリビニルピロリドン等の溶出量はＵＶ吸光度で定量されている。該透析型人工腎臓装置製造承認基準で溶出量制御の効果を判定した技術が開示されている（例えば、特許文献５～７参照）。また、特許文献８には、親水性高分子の半透膜中からの溶出量が１０ｐｐｍ以下である血液処理用半透膜が開示されている。該文献は、血液処理用半透膜からの親水性高分子の溶出を抑える技術について開示しているが、中空糸膜の保存にまで及ぶ経時的な親水性高分子の劣化・分解に関わる過酸化水素の影響については全く言及されていない。

【特許文献５】 特許第３３１４８６１号公報

【特許文献６】 特開平６－１６５９２６号公報

【特許文献７】 特開２０００－３５０９２６号公報

【特許文献８】 特開２００１－１７０１７１号公報

【0007】

本発明者等は該ポリビニルピロリドンの溶出挙動について、詳細に検討した結果、上記の透析型人工腎臓装置製造承認基準により定められた試験法で抽出された抽出液中には、従来公知のUV吸光度では測定できない過酸化水素が含まれていることを見出した。過酸化水素が血液浄化器内および選択透過性分離膜内に存在すると、例えばポリビニルピロリドンの酸化劣化を促進し、中空糸膜束を保存した時に該ポリビニルピロリドンの溶出量が増加するという保存安定性が悪化する事を見出した。

【0008】

さらに、上記した特許文献5～8に開示されている従来技術においては、いずれもが中空糸膜束の特定部位について評価されたものである。現実には、モジュール組み立て等において中空糸膜束を乾燥する等の処理を行うと乾燥条件の変動等の影響により、中空糸膜束内で上記した溶出量が大きく変動することが判明し、上記特定部位のみの評価では高度な安全性の要求には答えられない。特に、本発明者らが明らかにした過酸化水素が、中空糸膜束の特定部位に存在した場合、その個所より中空糸膜束素材の劣化反応が開始され中空糸膜束の全体に伝播していくため、モジュールと用いられる中空糸膜束の長さ方向の存在量が全領域に渡り、一定量以下を確保する必要がある。

【0009】

ポリビニルピロリドンの架橋処理によりポリビニルピロリドンの溶出量を低減させる方法が上記の特許文献7や8等で開示されているが、選択性分離膜中の過酸化水素の存在はもとより架橋処理時における過酸化水素の影響やその生成に関しては全く配慮がなされていない。また、特許文献9～19にも同様に膜からのポリビニルピロリドン溶出抑制を達成したことが記載されているが、上記特許文献と同様に選択性分離膜の保存安定性に関しては全く配慮されていない。

【特許文献9】特開平6-339620号公報

【特許文献10】特開平9-70524号公報

【特許文献11】特開平9-70525号公報

【特許文献12】特開平9-70526号公報

【特許文献13】特開平9-103664号公報

【特許文献14】特開平10-66864号公報

【特許文献15】特開平10-230148号公報

【特許文献16】特開2001-170167号公報

【特許文献17】特開2003-201383号公報

【特許文献18】特開2003-245526号公報

【特許文献19】特許第3474205号公報

【0010】

中空糸膜束の乾燥において、マイクロ波を照射して乾燥する場合に、平均含水率が20～70質量%になる時点でマイクロ波の照射出力を低下させることが提案されている。（特許文献20～22参照）。これにおいては、具体的には最初30kW、次いで21kW程度の出力で乾燥することが示されている。これには、減圧下でマイクロ波を照射するという手法は認識されていない。また、通常乾燥工程とマイクロ波を用いることも開示されているが、マイクロ波に減圧という手段を併用するという手法は示されていない。また、該特許文献では、乾燥時の過酸化水素の生成や乾燥された中空糸膜束の保存安定性に関しても配慮がなされていない。

【特許文献20】特開2003-175320号公報

【特許文献21】特開2003-175321号公報

【特許文献22】特開2003-175322号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

本発明は、安全性や性能の安定性が高く、特に慢性腎不全の治療に用いる高透水性能を

有する血液透析法中空糸型血液浄化器用等に適したポリスルホン系選択透過性中空糸膜束とその製造方法および長期の保存安定性の高い血液浄化器を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0012】

本発明は、ポリビニルピロリドンを含むポリスルホン系中空糸膜束において、該中空糸膜束よりのポリビニルピロリドンの溶出が10ppm以下で、かつ過酸化水素の溶出が5ppm以下であることを特徴とするポリスルホン系選択透過性中空糸膜束である。また、本発明は、ポリビニルピロリドンを含むポリスルホン系選択透過性中空糸膜束において、ポリスルホン系選択透過性中空糸膜束を長手方向に10個に分割し、各々について測定した時の過酸化水素の溶出が全ての部位で5ppm以下であることを特徴とするポリスルホン系選択透過性中空糸膜束である。また、本発明は、過酸化水素含有量が300ppm以下であるポリビニルピロリドンを原料とすることを特徴とする前記したポリスルホン系選択透過性中空糸膜束の製造方法である。また、中空糸膜束の乾燥を減圧下でマイクロ波を照射して乾燥することを特徴とする前記したポリスルホン系選択透過性中空糸膜束の製造方法である。さらに、本発明は架橋により不溶化されたポリビニルピロリドンを含むポリスルホン系選択透過性中空糸膜束が充填されてなる血液浄化器において、ポリスルホン系選択透過性中空糸膜束を長手方向に10個に分割し、各々について測定した時の過酸化水素の溶出が全ての部位で5ppm以下であることを特徴とする血液浄化器である。

【発明の効果】

【0013】

本発明のポリスルホン系選択透過性中空糸膜束は、過酸化水素溶出量が抑制されており、該過酸化水素により引き起される中空糸膜束を長期にわたり保存した場合のポリビニルピロリドン等の劣化が抑制されるので、長期保存をしても透析型人工腎臓装置製造承認基準であるUV(220-350nm)吸光度を0.10以下に維持することができる。従って、慢性腎不全の治療に用いる高透水性能を有する血液透析法中空糸型血液浄化器用等として好適であるという利点がある。また、本発明の製造方法により上記した中空糸膜束が、経済的に、かつ安定して製造できるという利点がある。また、本発明の血液浄化器は充填されているポリスルホン系選択透過性中空糸膜束の過酸化水素溶出量が抑制されており、該過酸化水素により引き起される血液浄化器を長期に渡り保存した場合のポリスルホン系選択透過性中空糸膜束中のポリビニルピロリドン等の劣化が抑制されるので、長期保存をしても透析型人工腎臓装置製造承認基準であるUV(220-350nm)吸光度の最大値を0.10以下に維持することができ、血液浄化器を長期保存した場合の安全性が確保できるという利点がある。

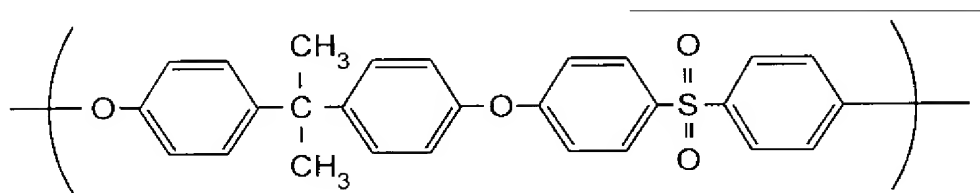
【発明を実施するための最良の形態】

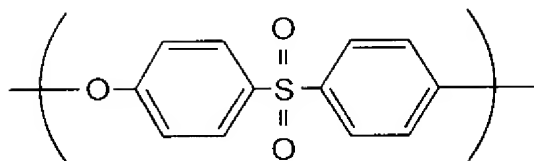
【0014】

以下、本発明を詳細に説明する。

本発明に用いる中空糸膜束は、ポリビニルピロリドンを含むポリスルホン系樹脂で構成されているところに特徴を有する。本発明におけるポリスルホン系樹脂とは、スルホン結合を有する樹脂の総称であり特に限定されないが、例を挙げると

【化1】





で示される繰り返し単位をもつポリスルホン樹脂やポリエーテルスルホン樹脂がポリスルホン系樹脂として広く市販されており、入手も容易なため好ましい。

【0015】

本発明に用いられる親水性高分子としては、ポリスルホン系樹脂とミクロな相分離構造を形成するものが好ましく用いられる。ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン等を挙げる事ができるが、安全性や経済性の面よりポリビニルピロリドンを用いるのが好ましい実施態様である。該ポリビニルピロリドンは、N-ビニルピロリドンをビニル重合させた水溶性の高分子化合物であり、BASF社より「ルピテック」、ISP社より「プラスドン」、第一工業製薬社より「ピッツコール」の商品名で市販されており、それぞれ各種の分子量の製品がある。一般には、親水性の付与効率では低分子量のものが、一方、溶出量を低くする点では高分子量のものを用いるのが好適であるが、最終製品の中空糸膜束の要求特性に合わせて適宜選択される。単一の分子量のものを用いても良いし、分子量の異なる製品を2種以上混合して用いても良い。また、市販の製品を精製し、例えば分子量分布をシャープにしたものを用いても良い。

【0016】

本発明においては、過酸化水素含有量が300ppm以下のポリビニルピロリドンを用いて選択透過性中空糸膜束を製造するのが好ましい。原料として用いるポリビニルピロリドン中の該過酸化水素含有量を300ppm以下にすることで、製膜後の中空糸膜束中の過酸化水素溶出量を容易に5ppm以下に抑えることができ、本発明の中空糸膜束の品質安定化が達成できるので好ましい。原料として用いるポリビニルピロリドン中の過酸化水素含有量は250ppm以下がより好ましく、200ppm以下がさらに好ましく、150ppm以下がよりさらに好ましい。

【0017】

上記した原料として用いるポリビニルピロリドン中に過酸化水素が存在すると、ポリビニルピロリドンの酸化劣化の引き金となっているものと考えられ、酸化劣化の進行に伴い爆発的に増加し、さらにポリビニルピロリドンの酸化劣化を促進するものと考えられる。従って、過酸化水素含有量を300ppm以下にするということは、選択透過性分離膜の製造工程でポリビニルピロリドンの酸化劣化を抑える第一の手段である。また、原料段階でのポリビニルピロリドンの搬送や保存時の劣化を抑える手段を取る事も有効であり推奨される。例えば、アルミ箔ラミネート袋を用いて遮光し、かつ窒素ガス等の不活性ガスで封入するとか、脱酸素剤を併せて封入し保存することが好ましい実施態様である。また、該包装体を開封し小分けする場合の計量や仕込みは、不活性ガス置換をして行い、かつその保存についても上記の対策を取るのが好ましい。また、中空糸膜束の製造工程においても、原料供給系での供給タンク内を不活性ガスに置換する等の手段をとることも好ましい実施態様として推奨される。また、再結晶法や抽出法で過酸化水素量を低下させたポリビニルピロリドンを用いることも排除されない。

【0018】

本発明の選択透過性分離膜の製造方法は何ら限定されるものではないが、例えば特開2000-300663号公報で知られるような方法で製造できる中空糸膜タイプのものが好ましい。例えば、該特許文献に開示されているポリエーテルスルホン(4800P、住友化学社製)16質量部とポリビニルピロリドン(K-90、BASF社製)5質量部、ジメチルアセトアミド74質量部、水5質量部を混合溶解し、脱泡したものを製膜溶液と

して、50%ジメチルアセトアミド水溶液を芯液として使用し、これを2重管オリフィスの外側、内側より同時に吐出し、50cmの空走部を経て、75℃、水からなる凝固浴中に導き中空糸膜を形成し、水洗後まきとり、60℃で乾燥する方法が例示できる。

【0019】

本発明におけるポリスルホン系高分子に対するポリビニルピロリドンの膜中の構成割合は、中空糸膜に十分な親水性や、高い含水率を付与できる範囲であれば良く、ポリスルホン系高分子が99～80質量%、ポリビニルピロリドンが1～20質量%である事が好ましい。ポリスルホン系高分子に対してポリビニルピロリドンの割合が少なすぎる場合、膜の親水性付与効果が不足する可能性があるため、該割合は、1.5質量%以上がより好ましく、2.0質量%以上がさらに好ましく、2.5質量%以上がよりさらに好ましい。一方、該割合が多すぎると、親水性付与効果が飽和し、かつポリビニルピロリドンおよび/または酸化劣化物の膜からの溶出量が増大し、後述するポリビニルピロリドンの膜からの溶出量が10ppmを超える場合がある。したがって、より好ましくは18質量%以下、さらに好ましくは15質量%以下、よりさらに好ましくは13質量%以下、特に好ましくは10質量%以下である。

【0020】

本発明においては、中空糸膜束よりのポリビニルピロリドンの溶出が10ppm以下で、かつ過酸化水素の溶出が5ppm以下であることが好ましい。

【0021】

ポリビニルピロリドンの溶出量が10ppmを超えた場合は、この溶出するポリビニルピロリドンによる長期透析時の副作用や合併症が起こる可能性がある。該特性を満足させる方法は限定無く任意であるが、例えば、ポリスルホン系高分子に対するポリビニルピロリドンの構成割合を上記した範囲にしたり、中空糸膜束の製膜条件を最適化する等により達成できる。より好ましいポリビニルピロリドンの溶出量は8ppm以下、さらに好ましくは6ppm以下、よりさらに好ましくは4ppm以下である。該ポリビニルピロリドンの溶出量は、透析型人工腎臓装置製造承認基準の溶出試験法に準じた方法で抽出された抽出液を用いて定量し求めたものである。すなわち、乾燥状態の中空糸膜束から任意に中空糸膜を取り出し1.0gをはかりとる。これに100mlのRO水を加え、70℃で1時間抽出を行うことにより得られた抽出液について定量する。また、該溶出量は架橋処理により変化するので架橋処理する場合は架橋処理後に定量した値である。架橋処理はモジュール組み立て後に行われることもあるので、組み立て後のモジュールより中空糸膜束を取り出して評価することも可能である。

【0022】

該ポリビニルピロリドンの溶出量を減ずる方策として、ポリビニルピロリドンを架橋することにより不溶化することも好ましい実施態様である。架橋方法としては、例えば、γ線、電子線、熱、化学的架橋などが挙げられるが、中でも、開始剤などの残留物が残らず、材料浸透性が高い点で、γ線や電子線による架橋が好ましい。γ線や電子線による架橋の場合、水の共存により架橋が促進されるので、該架橋処理は湿潤状態の中空糸膜束について行うのが好ましい実施態様である。また、該架橋処理時に酸素が存在すると、ポリビニルピロリドンの劣化が促進されポリビニルピロリドンの溶出量が増大すると共に過酸化水素の生成が促進されるので、できるだけ低酸素濃度の環境下で実施するのが好ましい。上記の湿潤状態の中空糸膜束について行うことはこの点でも好ましく推奨される方法である。ドライの中空糸膜束で実施する場合は、窒素ガス等の不活性ガス雰囲気で行うとか、脱酸素剤で脱酸素した雰囲気で行う等の方法が挙げられる。該ドライ状態で架橋処理を行う場合は、雰囲気湿度を高めたり、あるいは中空糸膜束の含水率を高めたりするのも有効な方法である。架橋処理は、中空糸膜束を血液浄化器に組み込む前またはモジュールに組み込んだ後のどちらでも良い。

【0023】

本発明におけるポリビニルピロリドンの架橋による不溶化は、架橋後の膜におけるジメチルホルムアミドに対する溶解性で判定される。すなわち、架橋後の膜10gを取り、1

0 0 m l のジメチルホルムアミドに溶解した溶液を遠心分離機で 1 5 0 0 r p m、1 0 分間かけた後上澄みを除去する。残った不溶物に再度、1 0 0 m l のジメチルホルムアミドを添加して、攪拌をおこなった後、同条件で遠心分離操作をおこない、上澄みを除去する。再び、1 0 0 m l のジメチルホルムアミドを添加して攪拌し、同様の遠心分離操作をおこなった後、上澄みを除去する。残った固形物を蒸発乾固して、その量から不溶物の含有率を求めた。該不溶物の含有率は 0 . 5 ~ 4 0 質量% が好ましい。1 ~ 3 5 質量% がより好ましい。モジュールに液体が充填されたモジュールの場合は、まず充填液を抜き、つぎに透析液側流路に純水を 5 0 0 m L / m i n で 5 分間流した後、血液側流路に同じように純水を 2 0 0 m L / m i n で 5 分間流す。最後に血液側から透析液側に膜を透過するように 2 0 0 m L / m i n の純水を通液し洗浄処理を終了する。得られたモジュールより中空糸膜束を取り出し、フリーズドライしたものを不溶成分測定用サンプルとする。乾燥中空糸膜束モジュールの場合も、同様の洗浄処理を行い測定用サンプルとする。本発明においては、モジュールに液体が充填されたモジュール中の中空糸膜束を対象とした場合は、ポリビニルピロリドン溶出量、過酸化水素溶出量および透析型人工腎臓装置製造承認基準により設定されている U V (2 2 0 - 3 5 0 n m) 吸光度の測定のいずれについても同様に処理したサンプルで測定する。

【 0 0 2 4 】

過酸化水素の溶出量は 5 p p m 以下であることが好ましい。4 p p m 以下がより好ましく、3 p p m 以下がさらに好ましい。該過酸化水素の溶出量が 5 p p m を超えた場合は、前記したように該過酸化水素によるポリビニルピロリドンの酸化劣化のために保存安定性が悪化し、例えば、長期保存した場合にポリビニルピロリドンの溶出量が増大することがある。保存安定性としては、該ポリビニルピロリドンの溶出量の増加が最も顕著な現象であるが、その他、ポリスルホン系高分子の劣化が引き起こされて中空糸膜がもろくなるとか、モジュール組み立てに用いるポリウレタン系接着剤の劣化を促進しウレタンオリゴマー等の劣化物の溶出量が増加し、安全性の低下につながる可能性がある。長期保存における過酸化水素の酸化作用により引き起こされる劣化起因の溶出物量の増加は透析型人工腎臓装置製造承認基準により設定されている U V (2 2 0 - 3 5 0 n m) 吸光度の測定により評価できる。

【 0 0 2 5 】

過酸化水素の溶出量も透析型人工腎臓装置製造承認基準の溶出試験法に準じた方法で抽出された抽出液を用いて定量したものである。

【 0 0 2 6 】

本発明においては、前記したポリスルホン系選択透過性中空糸膜束の長手方向に 1 0 個に分割し、各々について測定した時の過酸化水素の溶出量が全ての部位で 5 p p m 以下であることが好ましい実施態様である。先述したように、過酸化水素は中空糸膜束の特定部位に存在しても、その個所より中空糸膜束素材の劣化反応が開始され中空糸膜束の全体に伝播していくため、モジュールと用いられる中空糸膜束の長さ方向の存在量が全領域にわたり、一定量以下を確保する必要がある。すなわち、特定部位の過酸化水素により開始されたポリビニルピロリドンの酸化劣化が連鎖的に中空糸膜束の全体に広がって行き、劣化により過酸化水素量がさらに増大すると共に、劣化したポリビニルピロリドンは分子量が低下するために、中空糸膜束より溶出し易くなる。この劣化反応は連鎖的に進行する。従って、該中空糸膜束は長期保存すると、過酸化水素やポリビニルピロリドンの溶出量が増大し血液浄化器用として使用する場合の安全性の低下につながる可能性がある。

【 0 0 2 7 】

架橋処理においては、架橋処理時にポリビニルピロリドンの劣化により過酸化水素が発生すると共に架橋時に存在する過酸化水素によりその生成が促進されるので前記のような抑制処置が必要であると共に、長手方向に 1 0 個に分割し、各々について測定した時の過酸化水素の溶出が全ての部位で 3 p p m 以下である選択透過性中空糸膜束を架橋処理することが好ましい実施態様である。このことにより、本発明の第一の要件である選択透過性中空糸膜束を長手方向に 1 0 個に分割し、各々について測定した時の過酸化水素の溶出が

全ての部位で5 p p m以下とすることが達成可能となる。2 p p m以下がより好ましい。

【0028】

また、本発明の中空糸膜束は湿潤状態の中空糸膜束を室温で1年間保存した後に透析型人工腎臓装置製造承認基準により定められた試験を実施した時の中空糸膜の抽出液におけるUV(220~350nm)吸光度が0.10以下であるという特性を有することが好ましい。該評価は血液浄化器用モジュールを組み立てて行う。また、モジュール中の中空糸膜束を長手方向に10個に分割し、各々について測定した時の平均値で評価したものである。UV(220~350nm)吸光度が0.08以下であることがより好ましい。該特性は前記した中空糸膜束を長手方向に10個に分割した全ての部位で過酸化水素の溶出量を5 p p m以下にすることにより付与することができる。

【0029】

過酸化水素の溶出量を上記の規制された範囲に制御する方法としては、例えば、前記したごとく原料として用いるポリビニルピロリドン中の過酸化水素量を300 p p m以下にすることが有効な方法であるが、該過酸化水素は上記した中空糸膜束の製造過程でも生成するので、該中空糸膜束の製造条件を厳密に制御する必要がある。特に、該中空糸膜束を製造する際の紡糸溶液の溶解工程および乾燥工程での生成の寄与が大きいので、乾燥条件の最適化が重要である。特に、この乾燥条件の最適化は、中空糸膜束の長手方向の溶出量変動を小さくすることに関して有効な手段となる。

【0030】

紡糸溶液の溶解工程に関しては、例えば、ポリスルホン系高分子、ポリビニルピロリドン、溶媒からなる紡糸溶液を攪拌、溶解する際、ポリビニルピロリドン中に過酸化水素が含まれていると、溶解タンク内に存在する酸素の影響および溶解時の加熱の影響により、過酸化水素が爆発的に増加することがわかった。したがって、溶解タンクに原料を投入する際には、予め不活性ガスにて置換された溶解タンク内に原料を投入するのが好ましい。不活性ガスとしては、窒素、アルゴンなどが好適に用いられる。また、溶媒、場合によっては非溶媒を添加することもあるが、これら溶媒、非溶媒中に溶存している酸素を不活性ガスで置換して用いるのも好適な実施態様である。

【0031】

また、過酸化水素の発生を抑制する他の方法として、製膜溶液を溶解する際、短時間に溶解することも重要な要件である。そのためには、通常、溶解温度を高くすることおよび/または攪拌速度を上げればよい。しかしながら、そうすると温度および攪拌線速度、剪断力の影響によりポリビニルピロリドンの劣化・分解が進行してしまう。事実、発明者らの検討によれば、製膜溶液中のポリビニルピロリドンの分子量は溶解温度の上昇に従い、分子量のピークトップが分解方向に移動(低分子側にシフト)したり、または低分子側に分解物と思われるショルダーが現れる現象が認められた。以上より、原料の溶解速度を向上させる目的で温度を上昇させることは、ポリビニルピロリドンの劣化分解を促進し、ひいては選択透過性分離膜中にポリビニルピロリドンの分解物をブレンドしてしまうことから、例えば、得られた中空糸膜を血液浄化に使用する場合、血液中に分解物が溶出するなど、製品の品質安全上、優れたものとはならなかった。そこで、ポリビニルピロリドンの分解を抑制する目的で低温で原料を混合することを試みた。低温溶解とはいっても氷点下となるような極端な条件にするとランニングコストもかかるため、通常5℃以上70℃以下が好ましい。60℃以下がより好ましい。しかし、単純に溶解温度を下げると溶解時間の長時間化によるポリビニルピロリドン劣化分解、操業性の低下や設備の大型化を招くことになり工業的に実施する上では問題がある。特に、ポリビニルピロリドンは低温溶解をしようとするときポリビニルピロリドンが継粉になり、それ以上溶解することが困難となったり、均一溶解に長時間を要するという課題を有する。

【0032】

低温で時間をかけずに溶解するための溶解条件について検討を行った結果、溶解に先立ち紡糸溶液を構成する成分を混練した後に溶解させることが好ましいことを見出し本発明に到達した。該混練はポリスルホン系高分子、ポリビニルピロリドンおよび溶媒等の構成

成分を一括して混練しても良いし、ポリビニルピロリドンとポリスルホン系高分子とを別個に混練しても良い。前述のごとくポリビニルピロリドンは酸素との接触により劣化が促進され過酸化水素の発生につながるので、該混練時においても不活性ガスで置換した雰囲気で行う等、酸素との接触を抑制する配慮が必要であり別ラインで行うのが好ましい。混練はポリビニルピロリドンと溶媒のみとしてポリスルホン系高分子は予備混練をせずに直接溶解タンクに供給する方法も本発明の範ちゅうに含まれる。

【0033】

該混練は溶解タンクと別に混練ラインを設けて実施し混練したものを溶解タンクに供給してもよいし、混練機能を有する溶解タンクで混練と溶解の両方を実施しても良い。前者の別個の装置で実施する場合の、混練装置の種類や形式は問わない。回分式、連続式のいずれであっても構わない。スタティックミキサー等のスタティックな方法であっても良いし、ニーダーや攪拌式混練機等のダイナミックな方法であっても良い。混練の効率より後者が好ましい。後者の場合の混練方法も限定なく、ピンタイプ、スクリュートタイプ、攪拌器タイプ等いずれの形式でもよい。スクリュートタイプが好ましい。スクリュートの形状や回転数も混練効率と発熱とのバランスより適宜選択すれば良い。一方、混練機能を有する溶解タンクを用いる場合の溶解タンクの形式も限定されないが、例えば、2本の杵型ブレードが自転、公転するいわゆるプラネタリー運動により混練効果を発現する形式の混練溶解機が推奨される。例えば、井上製作所社製のプラネタリウムミキサーやトリミックス等が本方式に該当する。

【0034】

混練時のポリビニルピロリドンやポリスルホン系高分子等の樹脂成分と溶媒との比率も限定されない。樹脂／溶媒の質量比で0.1～3が好ましい。0.5～2がより好ましい。

【0035】

前述のごとくポリビニルピロリドンの劣化を抑制し、かつ効率的な溶解を行うことが本発明の技術ポイントである。従って、少なくともポリビニルピロリドンが存在する系は窒素雰囲気下、70℃以下の低温で混練および溶解することが好ましい実施態様である。ポリビニルピロリドンとポリスルホン系高分子を別ラインで混練する場合にポリスルホン系高分子の混練ラインに本要件を適用してもよい。混練や溶解の効率と発熱とは二律背反現象である。該二律背反をできるだけ回避した装置や条件の選択が本発明の重要な要素となる。そういう意味で混練機構における冷却方法が重要であり配慮が必要である。

【0036】

引き続き前記方法で混練されたものの溶解を行う。該溶解方法も限定されないが、例えば、攪拌式の溶解装置による溶解方法が適用できる。低温・短時間（3時間以内）で溶解するためには、フルード数 ($Fr = n^2 d / g$) が0.7以上1.3以下、攪拌レイノルズ数 ($Re = n d^2 \rho / \mu$) が50以上250以下であることが好ましい。ここでnは翼の回転数 (rps)、 ρ は密度 (Kg/m³)、 μ は粘度 (Pa·s)、gは重力加速度 (=9.8m/s²)、dは攪拌翼径 (m)である。フルード数が大きすぎると、慣性力が強くなるためタンク内で飛散した原料が壁や天井に付着し、所期の製膜溶液組成が得られないことがある。したがって、フルード数は1.25以下がより好ましく、1.2以下がさらに好ましく、1.15以下がよりさらに好ましい。また、フルード数が小さすぎると、慣性力が弱まるために原料の分散性が低下し、特にポリビニルピロリドンが継粉になり、それ以上溶解することが困難となったり、均一溶解に長時間を要することがある。したがって、フルード数は0.75以上がより好ましく、0.8以上がさらに好ましい。

【0037】

本願発明における製膜溶液はいわゆる低粘性流体であるため、攪拌レイノルズ数が大きすぎると、攪拌時、製膜溶液中への気泡のかみこみによる脱泡時間の長時間化や脱泡不足が起こるなどの問題が生ずることがある。そのため、攪拌レイノルズ数はより好ましくは240以下、さらに好ましくは230以下、よりさらに好ましくは220以下である。また、攪拌レイノルズ数が小さすぎると、攪拌力が小さくなるため溶解の不均一化が起こり

やすくなることがある。したがって、攪拌レイノルズ数は、35以上がより好ましく、40以上がさらに好ましく、55以上がよりさらに好ましく、60以上が特に好ましい。さらに、このような紡糸溶液で中空糸膜を製膜すると気泡による曳糸性の低下による操業性の低下や品質面でも中空糸膜への気泡のかみ込みによりその部位が欠陥となり、膜の気密性やバースト圧の低下などを引き起こして問題となることがわかった。紡糸溶液の脱泡は効果的な対処策だが、紡糸溶液の粘度コントロールや溶剤の蒸発による紡糸溶液の組成変化を伴うこともありうるので、行う場合には慎重な対応が必要となる。

【0038】

さらに、ポリビニルピロリドンは空気中の酸素の影響により酸化分解を起こす傾向にあることから、紡糸溶液の溶解は不活性気体封入下で行うのが好ましい。不活性気体としては、窒素、アルゴンなどが上げられるが、窒素を用いるのが好ましい。このとき、溶解タンク内の残存酸素濃度は3%以下であることが好ましい。窒素封入圧力を高めてやれば溶解時間短縮が望めるが、高圧にするには設備費用がかさむ点と、作業安全性の面から大気圧以上2kgf/cm²以下が好ましい。

【0039】

その他、本願発明に用いるような低粘性製膜溶液の溶解に用いられる攪拌翼形状としては、ディスクタービン型、パドル型、湾曲羽根ファンタービン型、矢羽根タービン型などの放射流型翼、プロペラ型、傾斜パドル型、ファウドラ型などの軸流型翼が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0040】

以上のような低温溶解方法を用いることにより、親水性高分子の劣化分解が抑制された安全性の高い中空糸膜を得ることが可能となる。さらに付言すれば、製膜には原料溶解後の滞留時間が24時間以内の紡糸溶液を使用することが好ましい。なぜなら製膜溶液が保温されている間に熱エネルギーを蓄積し、原料劣化を起こす傾向が認められたためである。

【0041】

過酸化水素の溶出量を上記の規制された範囲に制御する方法としては、乾燥工程においても酸素との接触を低減することが重要である。例えば、不活性ガスで置換した雰囲気乾燥することが挙げられるが、経済性の点で不利である。経済性のある乾燥方法として、減圧下でマイクロ波を照射して乾燥する方法が有効であり推奨される。被乾燥物から液体を除去していわゆる乾燥を行うことにおいて、減圧およびマイクロ波を照射することはそれぞれ単独では公知である。しかし、減圧することとマイクロ波を照射することを同時に行うことは、マイクロ波の特性を勘案すると通常併用しがたい組合せである。本願発明者らは、ポリビニルピロリドンの酸化劣化の防止と中空糸膜からの溶出物量の低減による安全性の向上、生産性の向上を達成するべく、この困難性を伴う組み合わせを採用し、乾燥条件の最適化により経済的にも有利である方法により課題解決可能であることを見出した。

【0042】

該乾燥方法の乾燥条件としては、20KPa以下の減圧下で出力0.1～100KWのマイクロ波を照射することが好ましい実施態様である。また、該マイクロ波の周波数は1,000～5,000MHzであり、乾燥処理中の中空糸膜束の最高到達温度が90℃以下であることが好ましい実施態様である。減圧という手段を併設すれば、それだけで水分の乾燥が促進されるので、マイクロ波の照射出力を低く抑え、照射時間も短縮できる利点もあるが、温度の上昇も比較的低くすることができるので、全体的には中空糸膜束の性能低下に与える影響が少ない。さらに、減圧という手段を伴う乾燥は、乾燥温度を比較的下げることができるという利点があり、特に親水性高分子の劣化分解を著しく抑えることができるという有意な点がある。適正な乾燥温度は20～80℃で十分足りるということになる。より好ましくは20～60℃、さらに好ましくは20～50℃、よりさらに好ましくは30～45℃である。

【0043】

減圧を伴うということは、中空糸膜束の中心部および外周部に均等に低圧が作用することになり、水分の蒸発が均一に促進されることになり、中空糸膜の乾燥が均一になされるために、乾燥の不均一に起因する中空糸膜束の障害を是正することになる。それに、マイクロ波による加熱も、中空糸膜束の中心および外周全体にほぼ等しく作用することになるから、均一な加熱において、相乗的に機能することになり、中空糸膜束の乾燥において、特有の意義があることになる。減圧度についてはマイクロ波の出力、中空糸膜束の有する総水分含量および中空糸膜束の本数により適宜設定すれば良いが、乾燥中の中空糸膜束の温度上昇を防ぐため、減圧度は20 kPa以下、より好ましくは15 kPa以下、さらに好ましくは10 kPa以下で行う。20 kPa以上では水分蒸発効率が低下するばかりでなく、中空糸膜束を構成するポリマーの温度が上昇してしまい劣化してしまう可能性がある。また、減圧度は高い方が温度上昇抑制と乾燥効率を高める意味で好ましいが、装置の密閉度を維持するためにかかるコストが高くなるので0.1 kPa以上が好ましい。より好ましくは0.25 kPa以上、さらに好ましくは0.4 kPa以上である。

【0044】

乾燥時間短縮を考慮すると、マイクロ波の出力は高いほうが好ましいが、例えばポリビニルピロリドンを含む中空糸膜束では過乾燥や過加熱によるポリビニルピロリドンの劣化・分解が起こったり、使用時の濡れ性低下が起こるなどの問題があるため、出力はあまり上げないのが好ましい。また0.1 kW未満の出力でも中空糸膜束を乾燥することは可能であるが、乾燥時間が伸びることによる処理量低下の問題が起こる可能性がある。減圧度とマイクロ波出力の組合せの最適値は、中空糸膜束の保有水分量および中空糸膜束の処理本数により異なるものであって、試行錯誤のうえ適宜設定値を求めるのが好ましい。例えば、本発明の乾燥条件を実施する一応の目安として、中空糸膜束1本当たり50 gの水分を有する中空糸膜束を20本乾燥した場合、総水分含量は50 g×20本＝1,000 gとなり、この時のマイクロ波の出力は1.5 kW、減圧度は5 kPaが適当である。

【0045】

より好ましいマイクロ波出力は0.1～80 kW、さらに好ましいマイクロ波出力は0.1～60 kWである。マイクロ波の出力は、例えば、中空糸膜束の総数と総含水量により決まるが、いきなり高出力のマイクロ波を照射すると、短時間で乾燥が終了するが、中空糸膜が部分的に変性することがあり、縮れのような変形を起こすことがある。マイクロ波を使用して乾燥するという場合に、例えば、中空糸膜に保水剤のようなものを用いた場合に、高出力やマイクロ波を用いて過激に乾燥することは保水剤の飛散による消失の原因にもなる。それに特に減圧の条件を伴うと、中空糸膜への影響を考えれば、従来においては減圧下でマイクロ波を照射することは意図していなかった。本発明の減圧下でマイクロ波を照射することとは、水性液体の蒸発が比較的溫度が低い状態において活発になるため、高出力マイクロ波および高温によるポリビニルピロリドンの劣化や中空糸膜の変形等の中空糸膜の損傷を防ぐという二重の効果を奏することになる。

【0046】

本発明は、減圧下におけるマイクロ波により乾燥をするという、マイクロ波の出力を一定にした一段乾燥を可能としているが、別の実施態様として、乾燥の進行に応じて、マイクロ波の出力を順次段階的に下げる、いわゆる多段乾燥を好ましい態様として包含している。そこで、多段乾燥の意義を説明すると次のようになる。減圧下で、しかも30～90℃程度の比較的低い温度で、マイクロ波で乾燥する場合に、中空糸膜束の乾燥の進み具合に合わせて、マイクロ波の出力を順次下げていくという多段乾燥方法が優れている。乾燥する中空糸膜の総量、工業的に許容できる適正な乾燥時間などを考慮して、減圧の程度、温度、マイクロ波の出力および照射時間を決めればよい。多段乾燥は、例えば、2～6段という任意に何段も可能であるが、生産性を考慮して工業的に適正と許容できるのは、2～3段乾燥にするのが適当である。中空糸膜束に含まれる水分の総量にもよるが、比較的多い場合に、多段乾燥は、例えば、90℃以下の温度における、5～20 kPa程度の減圧下で、一段目は30～100 kWの範囲で、二段目は10～30 kWの範囲で、三段目は0.1～10 kWというように、マイクロ波照射時間を加味して決めることができる。

マイクロ波の出力を、例えば、高い部分で90kW、低い部分で0.1kWのように、出力の較差が大きい場合には、その出力を下げる段数を例えば4～8段と多くすればよい。本発明の場合に、減圧というマイクロ波照射に技術的な配慮をしているから、比較的マイクロ波の出力を下げた状態でもできるという有利な点がある。例えば、一段目は10～20kWのマイクロ波により10～100分程度、二段目は3～10kW程度で5～80分程度、三段目は0.1～3kW程度で1～60分程度という段階で乾燥する。各段のマイクロ波の出力および照射時間は、中空糸膜に含まれる水分の総量の減り具合に連動して下げていくことが好ましい。この乾燥方法は、中空糸膜束に非常に温和な乾燥方法であり、前掲の特許文献8～10の先行技術においては期待できないことから、本発明の作用効果を有意にしている。

【0047】

別の態様を説明すると、中空糸膜束の水分総量が比較的少ないという、いわゆる含水率が400質量%以下の場合には、12kW以下の低出力マイクロ波による照射が優れている場合がある。例えば、中空糸膜束総量の水分量が1～7kg程度と比較的少量の場合には、80℃以下、好ましくは60℃以下の温度における、3～10kPa程度の減圧下において、12kW以下の出力の、例えば1～5kW程度のマイクロ波で10～240分、0.5～1kW未満のマイクロ波で1～240分程度、好ましくは3～240分程度、0.1～0.5kW未満のマイクロ波で1～240分程度照射するという、乾燥の程度に応じてマイクロ波の照射出力および照射時間を調整すれば乾燥が均一に行われる。減圧度は各段において、一応0.1～20kPaという条件を設定しているが、中空糸膜の水分含量の比較的多い一段目を例えば0.1～5kPaと減圧を高め、マイクロ波の出力を10～30kWと高める、二段目、三段目を5～20kPaの減圧下で0.1～5kWによる一段よりやや高い圧力でマイクロ波を照射するという、いわゆる各段の減圧度を状況に応じて適正に調整して変えることなどは、中空糸膜束の水分総量および含水率の低下の推移を考慮して任意に設定することが可能である。各段において、減圧度を変える操作は、本発明の減圧下でマイクロ波を照射するという意義をさらに大きくする。勿論、マイクロ波照射装置内におけるマイクロ波の均一な照射および排気には常時配慮する必要がある。

【0048】

中空糸膜束の乾燥を、減圧下でマイクロ波を照射して乾燥することと、通風向きを交互に逆転する乾燥方法を併用することも乾燥において工程が煩雑にはなるが、有効な乾燥方法である。マイクロ波照射方法および通風交互逆転方法も、一長一短があり、高度の品質が求められる場合に、これらを併用することができる。最初の段階で、通風交互逆転方法を採用して、平均含水量が20～60質量%程度に進行したら、次の段階で減圧下でマイクロ波を照射して乾燥することができる。この場合に、マイクロ波を照射して乾燥してから、次に通風向きを交互に逆転する通風乾燥方法を併用することもできる。これらは、乾燥により製造される中空糸膜の品質、特に中空糸膜における長さ方向において部分固着がないポリスルホン系選択透過性中空糸膜束の品質を考慮して決めることができる。これらの乾燥方法を同時に行うこともできるが、装置の煩雑さ、複雑さ、価格の高騰などの不利な点があるため実用的ではない。しかし、遠赤外線等の有効な加熱方法を併用することは本発明の乾燥方法の範囲からは排除しない。

【0049】

乾燥中の中空糸膜束の最高到達温度は、不可逆性のサーモラベルを中空糸膜束を保護するフィルム側面に貼り付けて乾燥を行い、乾燥後に取り出し表示を確認することで測定することができる。この時、乾燥中の中空糸膜束の最高到達温度は90℃以下が好ましく、より好ましくは80℃以下に抑える。さらに好ましくは70℃以下である。最高到達温度が90℃を超えると、膜構造が変化しやすくなり性能低下や酸化劣化を起こしてしまう場合がある。特にポリビニルピロリドンを含む中空糸膜束では、熱によるポリビニルピロリドンの分解等が起こりやすいので温度上昇をできるだけ防ぐ必要がある。減圧度とマイクロ波出力の最適化と断続的に照射することで温度上昇を防ぐことができる。また、乾燥温度は低い方が好ましいが、減圧度の維持コスト、乾燥時間短縮の面より30℃以上が

好ましい。

【0050】

マイクロ波の照射周波数は、中空糸膜束への照射斑の抑制や、細孔内の水を細孔より押出す効果などを考慮すると1, 000～5, 000 MHzが好ましい。より好ましくは1, 500～4, 000 MHz、さらに好ましくは2, 000～3, 000 MHzである。該マイクロ波照射による乾燥は中空糸膜束を均一に加熱し乾燥することが重要である。上記したマイクロ波乾燥においては、マイクロ波の発生時に付随発生する反射波による不均一加熱が発生するので、該反射波による不均一加熱を低減する手段を取る事が重要である。該方策は限定されず任意であるが、例えば、特開2000-340356号公報において開示されているオープン中に反射板を設けて反射波を反射させ加熱の均一化を行う方法が好ましい実施態様の一つである。

【0051】

さらに、中空糸膜は絶乾しないのが好ましい。絶乾してしまうと、ポリビニルピロリドンの劣化が増大し、過酸化水素の生成が大幅に増大することがある。また、使用時の再湿潤化において濡れ性が低下したり、ポリビニルピロリドンが吸水しにくくなるため中空糸膜から溶出しやすくなる可能性がある。乾燥後の中空糸膜の含水率は1質量%以上飽和含水率未満が好ましい。1.5質量%以上がより好ましい。中空糸膜の含水率が高すぎると、保存時菌が増殖しやすくなったり、中空糸膜の自重により糸潰れが発生したり、モジュール組み立て時に接着剤の接着障害が発生する可能性があるため、中空糸膜の含水率は10質量%以下が好ましく、より好ましくは7質量%以下である。

【0052】

また、上記のごとく原料ポリビニルピロリドンより混入したり、中空糸膜束の製造工程において生成した過酸化水素を、洗浄により除去する方法も前記した特性値を規制された範囲に制御する方法として有効である。

【0053】

本発明においては、前述したポリビニルピロリドンの溶出量と内毒素であるエンドキシンの血液側への浸入を阻止したり、中空糸膜束を乾燥する際の中空糸膜束同士の固着を阻止する等の特性をバランスするために中空糸膜束の外表面におけるポリビニルピロリドンの存在割合を特定範囲にすることが好ましい。該要求に答える方法として、例えば、ポリスルホン系高分子に対するポリビニルピロリドンの構成割合を前記した範囲にしたり、中空糸膜束の製膜条件を最適化する等により達成できる。また、製膜された中空糸膜束を洗浄することも有効な方法である。製膜条件としては、ノズル出口のエアギャップ部の湿度調整、延伸条件、凝固浴の温度、凝固液中の溶媒と非溶媒との組成比等の最適化が、また、洗浄工程の導入が有効である。

【0054】

内部凝固液としては、0～80質量%のジメチルアセトアミド(DMAc)水溶液が好ましい。より好ましくは、15～70質量%、さらに好ましくは25～60質量%、よりさらに好ましくは30～50質量%である。内部凝固液濃度が低すぎると、血液接触面のち密層が厚くなるため、溶質透過性が低下する可能性がある。また内部凝固液濃度が高すぎると、ち密層の形成が不完全になりやすく、分画特性が低下する可能性がある。外部凝固液は0～50質量%のDMAc水溶液を使用するのが好ましい。外部凝固液濃度が高すぎる場合は、外表面開孔率および外表面平均孔面積が大きくなりすぎ、透析使用時エンドキシンの血液側への逆流の増大や、バースト圧の低下を起こす可能性がある。したがって、外部凝固液濃度は、より好ましくは40質量%以下、さらに好ましくは30質量%以下、よりさらに好ましくは25質量%以下である。また、外部凝固液濃度が低すぎる場合には、紡糸溶液から持ち込まれる溶媒を希釈するために大量の水を使用する必要があり、また廃液処理のためのコストが増大する。そのため、外部凝固液濃度の下限はより好ましくは5質量%以上、さらに好ましくは10質量%以上、よりさらに好ましくは15質量%以上である。

【0055】

本発明の中空糸膜束の製造において、完全に中空糸膜構造が固定される以前に実質的に延伸をかけないことが好ましい。実質的に延伸をかけないとは、ノズルから吐出された紡糸溶液に弛みや過度の緊張が生じないように、紡糸工程中のローラー速度をコントロールすることを意味する。吐出線速度／凝固浴第一ローラー速度比（ドラフト比）は0.7～1.8が好ましい範囲である。前記比が0.7未満では、走行する中空糸膜束に弛みが生じ生産性の低下につながるため、ドラフト比は0.8以上がより好ましく、0.9以上がさらに好ましく、0.95以上がよりさらに好ましい。1.8を超える場合には中空糸膜束の密層が裂けるなど膜構造が破壊されることがある。そのため、ドラフト比は、より好ましくは1.7以下、さらに好ましくは1.6以下、よりさらに好ましくは1.5以下、特に好ましくは1.4以下である。ドラフト比をこの範囲に調整することにより細孔の変形や破壊を防ぐことができ、膜孔への血中タンパクの目詰まりを防ぎ経時的な性能安定性やシャープな分画特性を発現することが可能となる。

【0056】

本発明においては、上述のごとく、過酸化水素の溶出量を低減したり、中空糸膜束の外表面におけるポリビニルピロリドンの存在割合を特定範囲にするための手段として中空糸膜束の製造過程において、前記の乾燥工程の前に洗浄工程を導入することが重要である。例えば、水洗浴を通過した中空糸膜束は、湿潤状態のまま縋に巻き取り、3,000～20,000本の束にする。ついで、得られた中空糸膜束を洗浄し、過剰の溶媒、ポリビニルピロリドンを除く。中空糸膜束の洗浄方法として、本発明では、70～130℃の熱水、または室温～50℃、10～40vol%のエタノールまたはイソプロパノール水溶液に中空糸膜束を浸漬して処理するのが好ましい。

(1) 熱水洗浄の場合は、中空糸膜束を過剰のRO水に浸漬し70～90℃で15～60分処理した後、中空糸膜束を取り出し遠心脱水を行う。この操作をRO水を更新しながら数回繰り返して洗浄処理を行う。

(2) 加圧容器内の過剰のRO水に浸漬した中空糸膜束を121℃で2時間程度処理する方法をとることもできる。

(3) エタノールまたはイソプロパノール水溶液を使用する場合も、(1)と同様の操作を繰り返すのが好ましい。

(4) 遠心洗浄器に中空糸膜束を放射状に配列し、回転中心から40℃～90℃の洗浄水をシャワー状に吹きつけながら30分～5時間遠心洗浄することも好ましい洗浄方法である。

前記洗浄方法を2つ以上組み合わせて行ってもよい。いずれの方法においても、処理温度が低すぎる場合には、洗浄回数を増やす等必要になりコストアップにつながる。また、処理温度が高すぎるとポリビニルピロリドンの分解が加速し、逆に洗浄効率が低下することがある。上記洗浄を行うことにより、外表面ポリビニルピロリドンの存在率の適正化を行い、固着抑制や溶出物の量を減らすことが可能となるとともに、過酸化水素溶出量の低減にもつながる。

【0057】

本発明の第5の発明は、上記した方法で製造されたポリビニルピロリドンが架橋により不溶化されたポリビニルピロリドンを含有するポリスルホン系選択透過性中空糸膜束が充填されてなる血液浄化器において、ポリスルホン系選択透過性中空糸膜束を長手方向に10個に分割し、各々について測定した時の過酸化水素の溶出が全ての部位で5ppm以下であることを特徴とする血液浄化器である。該対応により本発明の効果をより効果的に発現することができる。

【0058】

また、該血液浄化器を室温で1年間保存した後に透析型人工腎臓装置製造承認基準により定められた試験を実施した時の中空糸膜の抽出液におけるUV(220～350nm)吸光度が0.10以下であることが好ましい実施態様である。UV(220～350nm)吸光度が0.08以下に保たれていることがより好ましい実施態様である。

【0059】

本発明の血液浄化器は、前述のポリスルホン系選択透過性中空糸膜束を用いてモジュール化することにより本発明の具備しなければならない特性を付与できる。従って、本発明の血液浄化器に充填されるポリスルホン系選択透過性中空糸膜束は、過酸化水素の溶出量は4 ppm以下がより好ましく、3 ppm以下がさらに好ましい等の前述した本発明のポリスルホン系選択透過性中空糸膜束が具備すべき好ましい特性を有するのが好ましい実施態様である。また、本発明に用いられるポリスルホン系選択透過性中空糸膜束は前述の製造方法により安定して、かつ経済的に製造することができる。

【0060】

該血液浄化器用として用いる場合は、バースト圧が0.5 MPa以上の中空糸膜束よりなることおよび該血液浄化器の透水率が $150\text{ ml/m}^2/\text{hr/mmHg}$ 以上であることが好ましい。バースト圧が0.5 MPa未満では後述するような血液リークにつながる潜在的な欠陥を検知することができなくなる可能性がある。また、透水率が $150\text{ ml/m}^2/\text{hr/mmHg}$ 未満では透析効率が低下することがある。透析効率を上げるためには細孔径を大きくしたり、細孔数を増やしたりするが、そうすると膜強度が低下したり欠陥ができるといった問題が生じやすくなる。従って、外表面の孔径を最適化することにより支持層部分の空隙率を最適化し、溶質透過抵抗と膜強度をバランスさせたものであることが好ましい。より好ましい透水率の範囲は $200\text{ ml/m}^2/\text{hr/mmHg}$ 以上、さらに好ましくは $250\text{ ml/m}^2/\text{hr/mmHg}$ 以上、よりさらに好ましくは $300\text{ ml/m}^2/\text{hr/mmHg}$ 以上である。また、透水率が高すぎる場合、血液透析時の除水コントロールがしにくくなるため、 $2000\text{ ml/m}^2/\text{hr/mmHg}$ 以下が好ましい。より好ましくは $1800\text{ ml/m}^2/\text{hr/mmHg}$ 以下、さらに好ましくは $1500\text{ ml/m}^2/\text{hr/mmHg}$ 以下、よりさらに好ましくは $1300\text{ ml/m}^2/\text{hr/mmHg}$ 以下である。

【0061】

通常、血液浄化に用いるモジュールは、製品となる最終段階で、中空糸やモジュールの欠陥を確認するため、中空糸内部あるいは外部をエアによって加圧するリークテストを行う。加圧エアによってリークが検出されたときには、モジュールは不良品として、廃棄あるいは、欠陥を修復する作業がなされる。このリークテストのエア圧力は血液透析器の保証耐圧（通常 500 mmHg ）の数倍であることが多い。しかしながら、特に高い透水性を持つ中空糸型血液浄化膜の場合、通常に加圧リークテストで検出できない中空糸の微小な傷、つぶれ、裂け目などが、リークテスト後の製造工程（主に滅菌や梱包）、輸送工程、あるいは臨床現場での取り扱い（開梱や、プライミングなど）時に、中空糸の切断やピンホールの発生につながり、ひいては治療時に血液がリークするトラブルの元になるので改善が必要である。該トラブルはバースト圧を前記特性にすることで回避ができる。また中空糸膜束の偏肉度が、上記した潜在的な欠陥の発生抑制に対して有効である。

【0062】

本発明におけるバースト圧とは、中空糸をモジュールにしてからの中空糸膜束の耐圧性能の指標で、中空糸膜束内側を気体で加圧し、加圧圧力を徐々に上げていき、中空糸が内部圧に耐えきれずに破裂（バースト）したときの圧力である。バースト圧は高いほど使用時の中空糸膜束の切断やピンホールの発生が少なくなるので0.5 MPa以上が好ましく、0.55 MPa以上がさらに好ましく、0.6 MPa以上がよりさらに好ましい。バースト圧が0.5 MPa未満では潜在的な欠陥を有している可能性がある。また、バースト圧は高いほど好ましいが、バースト圧を高めることに主眼に置き、膜厚を上げたり、空隙率を下げすぎると所望の膜性能を得ることができなくなることがある。したがって、血液透析膜として仕上げる場合には、バースト圧は2.0 MPa未満が好ましい。より好ましくは、1.7 MPa未満、さらに好ましくは1.5 MPa未満、よりさらに好ましくは1.3 MPa未満、特に好ましくは1.0 MPa未満である。

【0063】

本発明における偏肉度とは、中空糸膜束モジュール中の100本の中空糸膜束断面を観察した際の膜厚の偏りのことであり、最大値と最小値の比で示す。100本の中空糸膜の

最小の偏肉度は0.6以上であることが好ましい。100本の中空糸膜に1本でも偏肉度0.6未満の中空糸膜が含まれると、その中空糸膜が臨床使用時のリーク発生となることがあるので、該偏肉度は平均値でなく、100本の最小値を表す。偏肉度は高いほうが、膜の均一性が増し、潜在欠陥の顕在化が抑えられバースト圧が向上するので、より好ましくは0.7以上、さらに好ましくは0.8以上、よりさらに好ましくは0.85以上である。偏肉度が低すぎると、潜在欠陥が顕在化しやすく、前記バースト圧が低くなり、血液リークが起こりやすくなる。

【0064】

該偏肉度を0.6以上にするための達成手段は、例えば、製膜溶液の吐出口であるノズルのスリット幅を厳密に均一にすることが好ましい。中空糸膜束の紡糸ノズルは、一般的に、紡糸溶液を吐出する環状部と、その内側に中空形成剤となる芯液吐出孔を有するチューブインオリフィス型ノズルが用いられるが、スリット幅とは、前記紡糸溶液を吐出する外側環状部の幅をさす。このスリット幅のばらつきを小さくすることで、紡糸された中空糸膜束の偏肉を減らすことができる。具体的にはスリット幅の最大値と最小値の比が1.00以上1.11以下とし、最大値と最小値の差を10 μ m以下とすることが好ましく、7 μ m以下とすることがより好ましく、さらに好ましくは5 μ m以下、よりさらに好ましくは3 μ m以下である。また、ノズル温度を最適化するのが好ましい実施態様である。ノズル温度は20～100℃が好ましい。20℃未満では室温の影響を受けやすくなりノズル温度が安定せず、紡糸溶液の吐出斑が起こることがある。そのため、ノズル温度は30℃以上がより好ましく、35℃以上がさらに好ましく、40℃以上がよりさらに好ましい。また100℃を超えると紡糸溶液の粘度が下がりすぎ吐出が安定しなくなることがあるし、ポリビニルピロリドンの熱劣化・分解が進行する可能性がある。よって、ノズル温度は、より好ましくは90℃以下、さらに好ましくは80℃以下、よりさらに好ましくは70℃以下である。

【0065】

さらに、バースト圧を高くする方策として、中空糸膜束表面の傷や異物および気泡の混入を少なくし潜在的な欠陥を低減するのも有効な方法である。傷発生を低減させる方法としては、中空糸膜束の製造工程のローラーやガイドの材質や表面粗度を最適化する、モジュールの組み立て時に中空糸膜束をモジュール容器に挿入する時に容器と中空糸膜束との接触あるいは中空糸膜束同士のこすれが少なくなるような工夫をする等が有効である。本発明では、使用するローラーは中空糸膜束がスリップして中空糸膜束表面に傷が付くのを防止するため、表面が鏡面加工されたものを使用するのが好ましい。また、ガイドは中空糸膜束との接触抵抗をできるだけ避ける意味で、表面が梨地加工されたものやローレット加工されたものを使用するのが好ましい。中空糸膜束をモジュール容器に挿入する際には、中空糸膜束を直接モジュール容器に挿入するのではなく、中空糸膜束との接触面が例えばエンボス加工されたフィルムを中空糸膜束に巻いたものをモジュール容器に挿入し、挿入した後、フィルムのみモジュール容器から抜き取る方法を用いるのが好ましい。

【0066】

中空糸膜束への異物の混入を抑える方法としては、異物の少ない原料を用いる、製膜用の紡糸溶液をろ過し異物を低減する方法等が有効である。本発明では、中空糸膜束の膜厚よりも小さな孔径のフィルターを用いて紡糸溶液をろ過してからノズルより吐出するのが好ましく、具体的には均一溶解した紡糸溶液を溶解タンクからノズルまで導く間に設けられた孔径10～50 μ mの焼結フィルターを通過させる。ろ過処理は少なくとも1回行えば良いが、ろ過処理を何段階かにわけて行う場合は後段になるに従いフィルターの孔径を小さくしていくのがろ過効率およびフィルター寿命を延ばす意味で好ましい。フィルターの孔径は10～45 μ mがより好ましく、10～40 μ mがさらに好ましい。フィルター孔径が小さすぎると背圧が上昇し、定量性が落ちることがある。また、気泡混入を抑える方法としては、製膜用のポリマー溶液の脱泡を行うのが有効である。紡糸溶液の粘度にもよるが、静置脱泡や減圧脱泡を用いることができる。この場合、溶解タンク内を-100～-760mmHgに減圧した後、タンク内を密閉し5分～30分間静置する。この操作

を数回繰り返して脱泡処理を行う。減圧度が低すぎる場合には、脱泡の回数を増やす必要があるため処理に長時間を要することがある。また減圧度が高すぎると、系の密閉度を上げるためのコストが高くなることがある。トータルの処理時間は5分～5時間とするのが好ましい。処理時間が長すぎると、減圧の影響によりポリビニルピロリドンが分解、劣化することがある。処理時間が短すぎると脱泡の効果が不十分になることがある。

【実施例】

【0067】

以下、本発明の有効性を実施例を挙げて説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。なお、以下の実施例における物性の評価方法は以下の通りである。

【0068】

1、透水率の測定

透析器の血液出口部回路（圧力測定点よりも出口側）を鉗子により流れを止め、全ろ過とする。37℃に保温した純水を加圧タンクに入れ、レギュレーターにより圧力を制御しながら、37℃恒温槽で保温した透析器へ純水を送り、透析液側から流出したろ液をメスシリンダーで測定する。膜間圧力差（TMP）は

$$TMP = (P_i + P_o) / 2$$

とする。ここで P_i は透析器入り口側圧力、 P_o は透析器出口側圧力である。TMPを4点変化させろ過流量を測定し、それらの関係の傾きから透水性（ $\text{mL} / \text{hr} / \text{mmHg}$ ）を算出する。このときTMPとろ過流量の相関係数は0.999以上でなくてはならない。また回路による圧力損失誤差を少なくするために、TMPは100 mmHg以下の範囲で測定する。中空糸膜束の透水性は膜面積と透析器の透水性から算出する。

$$UFR(H) = UFR(D) / A$$

ここで $UFR(H)$ は中空糸膜束の透水性（ $\text{mL} / \text{m}^2 / \text{hr} / \text{mmHg}$ ）、 $UFR(D)$ は透析器の透水性（ $\text{mL} / \text{hr} / \text{mmHg}$ ）、 A は透析器の膜面積（ m^2 ）である。

【0069】

2、膜面積の計算

透析器の膜面積は中空糸の内径基準として求める。

$$A = n \times \pi \times d \times L$$

ここで、 n は透析器内の中空糸本数、 π は円周率、 d は中空糸の内径（ m ）、 L は透析器内の中空糸の有効長（ m ）である。

【0070】

3、バースト圧

約10,000本の中空糸膜束よりなるモジュールの透析液側を水で満たし栓をする。血液側から室温で乾燥空気または窒素を送り込み1分間に0.5 MPaの割合で加圧していく。圧力を上昇させ、中空糸膜束が加圧空気によって破裂（バースト）し、透析液側に満たした液に気泡が発生した時点の空気圧をバースト圧とする。

【0071】

4、偏肉度

中空糸100本の断面を200倍の投影機で観察する。一視野中、最も膜厚差がある一本の糸断面について、最も厚い部分と最も薄い部分の厚みを測定する。

$$\text{偏肉度} = \text{最薄部} / \text{最厚部}$$

偏肉度＝1で膜厚が完璧に均一となる。

【0072】

5、ポリビニルピロリドンの溶出量

透析型人工腎臓装置製造基準に定められた方法で抽出し、該抽出液中のポリビニルピロリドンを比色法で定量した。

乾燥中空糸膜モジュールの場合には、中空糸膜束1gに純水100 mlを加え、70℃で1時間抽出する。得られた抽出液2.5 ml、0.2モルクエン酸水溶液1.25 ml、0.006規定のヨウ素水溶液0.5 mlをよく混合し、室温で10分間放置した、後に470 nmでの吸光度を測定した。定量は標品のポリビニルピロリドンを用いて上記方

法に従い測定する事により求めた検量線にて行った。

湿潤中空糸膜モジュールの場合は、モジュールの透析液側流路に生理食塩水を500 mL/minで5分間通液し、ついで血液側流路に200 mL/minで通液した。その後血液側から透析液側に200 mL/minでろ過をかけながら3分間通液した後にフリーズドライして乾燥膜を得て、該乾燥膜を用いて上記定量を行った。

【0073】

6、UV (220-350 nm) 吸光度

ポリビニルピロリドンの溶出量測定法において記載した方法で抽出した抽出液を分光光度計 (日立製作所製、U-3000) を用いて波長範囲200~350 nmの吸光度を測定し、この波長範囲での最大の吸光度を求めた。

該測定は、中空糸膜束を長手方向に2.7 cmずつ10個に等分し、各々の部位から乾燥状態の中空糸膜束1 gをはかりとり全サンプルについて測定した。

湿潤中空糸膜モジュールの場合は、ポリビニルピロリドン溶出量の測定と同様に処理することにより得た乾燥膜を用いて測定した。

【0074】

7、過酸化水素の定量

前記した方法で抽出した抽出液2.6 mlに塩化アンモニウム緩衝液 (PH 8.6) 0.2 mlとモル比で当量混合したTiCl₄の塩化水素溶液と4-(2-ピリジルアゾ) レゾルシノールのNa塩水溶液との混合液を加え、さらに0.4 mMに調製した発色試薬0.2 mlを加え、50℃で5分間加温後、室温に冷却し508 nmの吸光度を測定した。標品を用いて同様に測定して求めた検量線を利用して定量値を求めた。

該測定は、中空糸膜束を長手方向に2.7 cmずつ10個に等分し、各々の部位から乾燥状態の中空糸膜束1 gをはかりとり全サンプルについて測定した。

湿潤中空糸膜モジュールの場合は、ポリビニルピロリドン溶出量の測定と同様に処理することにより得た乾燥膜を用いて測定した。また、湿潤状態の中空糸膜束について定量する場合は、フリーズドライ法で乾燥して得た乾燥膜について測定した。

【0075】

8、血液リークテスト

クエン酸を添加し、凝固を抑制した37℃の牛血液を、血液浄化器に200 mL/minで送液し、20 mL/minの割合で血液をろ過する。このとき、ろ液は血液に戻し、循環系とする。60分間後に血液浄化器のろ液を採取し、赤血球のリークに起因する赤色を目視で観察する。この血液リーク試験を各実施例、比較例ともに各30本の血液浄化器を用い、血液リークしたモジュール本数を調べた。

【0076】

9、中空糸膜束の保存安定性

各実施例および比較例で得られた乾燥状態の中空糸膜約10,000本をポリエチレン製パイプに挿入し、所定の長さに切断しバンドルとした。得られたバンドルを充填率60 vol %でケースに充填し、端部をウレタン樹脂で接着し、樹脂を切り出し中空糸膜面積が1.5 m²のモジュールとした。該モジュールにRO水を充填し25 kGyの吸収線量でγ線を照射し架橋処理を行った。γ線照射後のモジュールを室温で一年間保存した後、前記した方法でUV (220-350 nm) 吸光度を測定した。該保存によるUV (220-350 nm) 吸光度の増加度で安定性を判定した。該増加度は中空糸膜束を長手方向に10個に等分し、それぞれのサンプルについて測定し、その平均値で判定した。平均値が0.10を超えないものを合格とした。なお、架橋処理済みの中空糸膜束の場合は、上記の架橋処理を取り止めて保存し評価した。

【0077】

10、不溶成分量

γ線照射後の中空糸膜を10 g取り、室温で100 mlのジメチルホルムアミドにより溶解する。遠心分離機で1500 rpm、10分間かけた後上澄みを除去する。残った不溶物に再度、100 mlのジメチルホルムアミドを添加して、攪拌をおこなった後、同条件

で遠心分離操作をおこない、上澄みを除去する。再び、100mlのジメチルホルムアミドを添加して攪拌し、同様の遠心分離操作をおこなった後、上澄みを除去する。残った固形物を蒸発乾固して、その量から不溶物の含有率を求めた。

湿潤中空糸膜モジュールの場合は、ポリビニルピロリドン溶出量の測定と同様に処理することにより得た乾燥膜を用いて測定した。

【0078】

(実施例1)

2本の杵型ブレードが自転、公転するいわゆるプラネタリー運動により混練効果を発現する形式の混練溶解機に、ポリエーテルスルホン（住化ケムテックス社製、スミカエクスセル4800P）1質量部、ポリビニルピロリドン（BASF社製コリドンK90）0.144質量部およびジメチルアセトアミド（DMAc）1質量部を仕込み、2時間攪拌し混練をおこなった。引き続き3.02質量部のDMAcとRO水0.16質量部の混合液を1時間を要して添加した。攪拌機の回転数を上げてさらに1時間攪拌を続行し均一に溶解した。このとき、混練および溶解は窒素雰囲気下で行なった。混練および溶解時の温度は40℃を超さないように冷却した。最終溶解時の攪拌のフルード数および攪拌レイノルズ数はそれぞれ1.0および100であった。ついで真空ポンプを用いて系内を-500mmHgまで減圧した後、溶媒等が蒸発して製膜溶液の組成が変化しないように、直ぐに系内を密閉し15分間放置した。この操作を3回繰り返して製膜溶液の脱泡を行った。脱泡が完了した後、系内は再度窒素置換を行い弱加圧状態で維持した。なお、上記ポリビニルピロリドンは、過酸化水素含有量130ppmのものをを用いた。得られた製膜溶液を30μm、15μmの2段の焼結フィルターに順に通した後、75℃に加温したチューブインオリフィスノズルから中空形成剤として予め-700mmHgで30分間脱気処理した50℃の53質量%DMAc水溶液とともに吐出、紡糸管により外気と遮断された400mmの乾式部を通過後、60℃の20質量%DMAc水溶液中で凝固させ、湿潤状態のまま綿にまき上げた。使用したチューブインオリフィスノズルのノズルスリット幅は、平均60μmであり、最大61μm、最小59μm、スリット幅の最大値、最小値の比は1.03、ドラフト比は1.1であった。紡糸工程中、中空糸膜束が接触するローラーは全て表面が鏡面加工されたもの、ガイドは全て表面が梨地加工されたものを使用した。該中空糸膜約10,000本の束の周りに中空糸束側表面がエンボス加工されたポリエチレン製のフィルムを巻きつけた後、27cmの長さに切断し、80℃の熱水中で30分間×4回洗浄した。

【0079】

得られた湿潤中空糸膜束をオープン中に反射板を設置し均一加熱ができるような構造を有したマイクロ波照射方式の乾燥器に導入し、以下の条件で乾燥した。7kPaの減圧下、1.5kWの出力で30分間中空糸膜束を加熱した後、マイクロ波照射を停止すると同時に減圧度1.5kPaに上げ3分間維持した。つづいて減圧度を7kPaに戻し、かつマイクロ波を照射し0.5kWの出力で10分間中空糸膜束を加熱した後、マイクロ波を切断し減圧度を上げ0.7kPaを3分間維持した。さらに減圧度を7kPaに戻し、0.2kWの出力で8分間マイクロ波の照射を行い中空糸膜束を加熱した。マイクロ波切断後、減圧度を0.5kPaに上げ5分間維持することにより中空糸膜束のコンディショニングを行い乾燥を終了した。この際の中空糸膜束表面の最高到達温度は65℃であった。乾燥前の中空糸膜束の含水率は330質量%、1段目終了後の中空糸膜束の含水率は34質量%、2段目終了後の中空糸膜束の含水率は15質量%、3段目終了後の中空糸膜束の含水率は1.6質量%であった。得られた中空糸膜束の内径は199μm、膜厚は29μmであった。

【0080】

得られた中空糸膜束を長手方向に2.7cmずつ10個に等分し、各々の部位から乾燥状態の中空糸膜束1gをはかりとり、過酸化水素を定量した。過酸化水素は全部位において低レベルで安定していた。該定量値を表1、2に示した。

【0081】

このようにして得られた中空糸膜束を用いて血液浄化器を組み立て、リークテストを行った結果、中空糸膜同士の固着に起因するような接着不良は認められなかった。該血液浄化器内にRO水を充填し25kGyの吸収線量でγ線を照射し架橋処理を行った。γ線照射後の血液浄化器より中空糸膜束を切り出し、溶出物試験に供したところ、PVP溶出量は5ppm、過酸化水素抽出量の最大値は2ppmであり問題ないレベルであった。また、本実施例で得られた中空糸膜束の保存安定性は良好であり、1年間保存後の中空糸膜束の透析型人工腎臓装置製造承認基準であるUV(220-350nm)吸光度のは0.04であり、基準値の0.10以下が維持されていた。

【0082】

該血液浄化器に、0.1MPaの圧力で加圧空気を充填し、10秒間の圧力降下が30mmAq以下のリークテスト合格品を以後の試験に用いた。また、血液浄化器より中空糸膜束を取り出し、外表面を顕微鏡にて観察したところ傷等の欠陥は観察されなかった。また、クエン酸加新鮮牛血を血液流量200mL/min、ろ過速度10mL/minで血液浄化器に流したが、血球リークはみられなかった。これらの分析結果を表3に示した。

【0083】

【表1】

測定部位	実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	比較例1	比較例2	比較例3
1	2	2	3	5	8	11	15
2	2	1	1	2	1	3	2
3	1	1	2	2	6	4	10
4	1	1	1	3	5	8	4
5	ND	ND	ND	1	2	10	13
6	ND	ND	ND	ND	4	12	10
7	ND	ND	ND	ND	3	10	3
8	1	ND	2	1	6	4	10
9	2	2	ND	ND	2	7	13
10	2	1	1	2	8	8	10

【0084】

【表2】

	実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	比較例1	比較例2	比較例3
最大溶出量	2	2	3	5	8	12	15
平均溶出量	1.1	0.8	1.0	1.6	4.5	8.5	9.0
最小溶出量	0	0	0	0	1	3	2
最大平均溶出量較差	1.1	1.2	2.0	3.4	4.5	5.5	7.0
最大溶出較差	2	2	3	5	9	9	13
PVP 溶出量	8	6	7	7	8	8	15

【0085】

【表 3】

	実施 例 1	実施 例 2	実施 例 3	実施 例 4	比較 例 1	比較 例 2	比較 例 3
原料 P V P 中 過酸化水素含有量 (ppm)	1 3 0	1 0 0	1 0 0	1 2 0	5 0 0	5 0 0	4 5 0
製膜溶液調製時 の混練	有	有	有	有	有	無	無
製膜溶液溶解温度 (℃)	3 5	3 0	3 0	3 0	7 5	7 5	7 5
不活性ガス置換	有	有	有	有	無	無	無
フルード数	1.0	1.1	1.1	1.1	1.0	1.7	1.0
攪拌レイノルズ数	1 0 0	1 2 0	1 2 0	1 2 0	1 0 0	2 6 0	1 2 0
乾燥時 最高到達温度 (℃)	6 5	6 5	6 5	5 6	6 5	6 5	6 5
中空糸膜束含水率 (質量%)	1.6	2.8	1.6	1.7	0.5	0.5	0.5
P V P 溶出量 (ppm)	8	6	7	7	8	8	1 5
透水率 (ml/m ² /hr/mmHg)	5 1 0	3 4 2	6 0 2	2 9 0	5 0 5	5 0 8	4 8 8
バースト圧 (MPa)	0.6	0.6	0.7	0.6	0.6	0.6	0.3
偏肉度	0.7 1	0.9 0	0.8 2	0.8 8	0.7 1	0.7 1	0.4 1
血液リーク (本)	0	0	0	0	0	0	2
保存安定性 (UV 平均値)	0.0 4	0.0 5	0.0 5	0.0 6	0.1 5	0.1 9	0.2 3
保存安定性 (実用性)	○	○	○	○	×	×	×
不溶物含有率 (質量%)	1 5	1 7	1 7	1 8	1 5	1 6	0

【0 0 8 6】

(比較例 1)

実施例 1 において、過酸化水素含有量が 5 0 0 p p m のポリビニルピロリドン为原料とし、混練および溶解温度を 8 5 ℃とし、原料供給系や溶解槽の窒素ガス置換を取り止め、かつ中空糸膜束の乾燥を常圧下でマイクロ波を照射して乾燥するように変更した以外は、実施例 1 と同様にして中空糸膜束を得た。マイクロ波の照射は中空糸膜束中の含水率が 6 5 質量%になるまでは 2 k W、それ以降は 0 . 8 k W とし含水率が 0 . 5 質量%になるまで乾燥した。また、乾燥開始時から乾燥終了時までの間、各中空糸膜束の下部から 8 m / 秒の風速にて除湿空気（湿度 1 0 % 以下）を糸束の下部から上部へと通風した。該乾燥時の中空糸膜束の最高到達温度は 6 5 ℃であった。得られた中空糸膜束および血液浄化器の特性を表 1 および 2 に示す。本比較例で得られた中空糸膜束の過酸化水素溶出量はレベルが高く、かつ過酸化水素溶出量のサンプリング個所による変動が大きく低品質であった。また、本比較例の中空糸膜束は過酸化水素溶出量が高いため、保存安定性が劣っていた。本比較例で得られた中空糸膜束の 1 年保存後の U V (2 2 0 - 3 5 0 n m) 吸光度は 0 . 1 5 であり、約 8 ヶ月の保存で既に U V (2 2 0 - 3 5 0 n m) 吸光度は基準値の 0 . 1 0 以下を維持することができなくなった。これらの結果を表 1、2、3 に示す。

【0 0 8 7】

(比較例 2)

比較例 1 において、ポリビニルピロリドンの溶解時のフルード数および攪拌レイノルズ数はそれぞれ 1 . 7 および 2 6 0 とし、かつ中空糸膜束の洗浄を取り止めるように変更した以外は、比較例 1 と同様にして中空糸膜束および血液浄化器を得た。本比較例では、ポ

リビニルピロリドンの溶解時のフルード数および攪拌レイノルズ数が高すぎたため、溶解原料がタンク内で飛散し壁に付着したり、溶解時に溶液への気泡のかみこみが起こる等の好ましくない現象が発生した。得られた中空糸膜束および血液浄化器の特性を表1および2に示す。本比較例で得られた中空糸膜束の過酸化水素およびポリビニルピロリドンの溶出量が比較例1のものと同様に、共にレベルが高く、かつ過酸化水素溶出量のサンプリング個所による変動が大きかった。また、本比較例の中空糸膜束は過酸化水素溶出量が高いため、保存安定性が劣っていた。本比較例で得られた中空糸膜束は約6ヶ月の保存で既にUV(220-350nm)吸光度は基準値の0.10以下を維持することができなくなった。これらの結果を表1、2、3に示す。

【0088】

(実施例2)

ポリエーテルスルホン(住化ケムテックス社製、スミカエクセル4800P)1質量部ポリビニルピロリドン(BASF社製コリドンK-90)0.21質量部、DMAc1.5質量部を2軸のスクリュートタイプの混練機で混練した。得られた混練物をDMAc2.57質量部および水0.28質量部を仕込んだ攪拌式の溶解タンク内に投入し、3時間攪拌し溶解した。混練および溶解は内温が30℃以上に上がらないように冷却した。ついで真空ポンプを用いて系内を-700mmHgまで減圧した後、溶媒等が揮発して製膜溶液組成が変化しないように直ぐに溶解タンクを密閉し10分間放置した。この操作を3回繰り返して製膜溶液の脱泡を行った。なお、上記ポリビニルピロリドンとしては、過酸化水素含有量100ppmのものをを用い、原料供給系での供給タンクや前記の溶解タンクを窒素ガス置換した。また、溶解時のフルード数および攪拌レイノルズ数はそれぞれ1.1および120であった。得られた製膜溶液を15μm、15μmの2段のフィルターに通した後、70℃に加温したチューブインオリフィスノズルから中空形成剤として予め-700mmHgで2時間脱気処理した50℃の50質量%DMAc水溶液と同時に吐出し、紡糸管により外気と遮断された350mmのエアギャップ部を通過後、60℃の水中で凝固させた。使用したチューブインオリフィスノズルのノズルスリット幅は、平均45μmであり、最大45.5μm、最小44.5μm、スリット幅の最大値、最小値の比は1.02、ドラフト比は1.2であった。凝固浴から引き揚げられた中空糸膜束は85℃の水洗槽を45秒間通過させ溶媒と過剰のポリビニルピロリドンを除去した後巻き上げた。該中空糸膜約10,000本の束の周りに実施例1と同様のポリエチレン製のフィルムを巻きつけた後、30℃の40vol%イソプロパノール水溶液で30分×2回浸漬洗浄した。

【0089】

得られた湿潤中空糸膜束をオープン中に反射板を設置し均一加熱ができるような構造を有したマイクロ波照射方式の乾燥器に導入し、以下の条件で乾燥した。7kPaの減圧下、1.5kWの出力で30分間中空糸膜束を加熱した後、マイクロ波照射を停止すると同時に減圧度1.5kPaに上げ3分間維持した。つづいて減圧度を7kPaに戻し、かつマイクロ波を照射し0.5kWの出力で10分間中空糸膜束を加熱した後、マイクロ波を切断し減圧度を上げ0.7kPaを3分間維持した。さらに減圧度を7kPaに戻し、0.2kWの出力で8分間マイクロ波の照射を行い中空糸膜束を加熱した。マイクロ波切断後、減圧度を0.5kPaに上げ5分間維持することにより中空糸膜束のコンディショニングを行い乾燥を終了した。この際の中空糸膜束表面の最高到達温度は65℃であった。乾燥前の中空糸膜束の含水率は31.5質量%、1段目終了後の中空糸膜束の含水率は2.9質量%、2段目終了後の中空糸膜束の含水率は1.6質量%、3段目終了後の中空糸膜束の含水率は2.8質量%であった。紡糸工程中の糸道変更のためのローラーは表面が鏡面加工されたものを使用し、固定ガイドは表面が梨地処理されたものを使用した。得られた中空糸膜束の内径は200μm、膜厚は27μmであった。

【0090】

得られた乾燥中空糸膜束を長手方向に2.7cmずつ10個に等分し、各々の部位から乾燥状態の中空糸膜束1gをはかりとり、過酸化水素溶出量を定量した。該過酸化水素溶出量は全部位において低レベルで安定していた。該定量値を表1、2に示した。

【0091】

このようにして得られた中空糸膜束を用いて、血液浄化器を組み立てた。リークテストを行った結果、中空糸膜同士の固着に起因するような接着不良は認められなかった。該血液浄化器内にRO水を充填し25kGyの吸収線量でγ線を照射し架橋処理を行った。γ線照射後の血液浄化器より中空糸膜束を切り出し、溶出物試験に供したところ、PVP溶出量は6ppm、過酸化水素抽出量の最大値は2ppmであり問題ないレベルであった。また、本実施例で得られた中空糸膜束の保存安定性は良好であり、1年間保存後の中空糸膜束の透析型人工腎臓装置製造承認基準であるUV(220-350nm)吸光度は0.05であり、基準値の0.1以下が維持されていた。また血液浄化器より中空糸膜束を取り出し、外表面を顕微鏡にて観察したところ傷等の欠陥は観察されなかった。牛血液を用いた血液リークテストでは血球リークはみられなかった。分析結果を表3に示した。

【0092】

(比較例3)

ポリエーテルスルホン(住化ケムテックス社製、スミカエクセル5200P)16質量%、ポリビニルピロリドン(BASF社製コリドンK-90)5.4質量%、ジメチルアセトアミド(DMAc)75.6質量%、水3質量%を攪拌機を有した溶解タンクに直接仕込み、75℃で溶解した。このとき、溶解のフルード数および攪拌レイノルズ数はそれぞれ1.0および120で行った。ついで真空ポンプを用いて系内を-500mmHgまで減圧した後、溶媒等が揮発して製膜溶液組成が変化しないように直ぐに系内を密閉し15分間放置した。この操作を3回繰り返して製膜溶液の脱泡を行った。なお、上記ポリビニルピロリドンとしては、過酸化水素含有量450ppmのものをを用い、原料供給系での供給タンクや前記の溶解タンクを窒素ガス置換しなかった。この製膜溶液を30μmのフィルターに通した後、60℃に加温したチューブインオリフィスノズルから中空形成剤として予め-700mmHgで2時間脱気処理した50℃の30質量%DMAc水溶液を用いて同時に吐出、紡糸管により外気と遮断された600mmの乾式部を通過後、濃度10質量%、60℃のDMAc水溶液中で凝固させた。使用したチューブインオリフィスノズルのノズルスリット幅は、平均100μmであり、最大110μm、最小90μm、スリット幅の最大値、最小値の比は1.22、ドラフト比は2.4であった。得られた中空糸膜束は40℃の水洗槽を45秒間通過させ溶媒と過剰のポリビニルピロリドンを除去した後、湿潤状態のまま巻き上げ比較例1と同様にして乾燥した。得られた中空糸膜束の内径は197μm、膜厚は29μmであった。本比較例で得られた中空糸膜束の過酸化水素およびポリビニルピロリドン溶出量はレベルが高く、かつ過酸化水素溶出量のサンプリング個所による変動が大きい。

【0093】

このようにして得られた中空糸膜束を用いて、血液浄化器を組み立てた。実施例2において行ったγ線照射による架橋処理を行なわなかった。血液浄化器より中空糸膜束を切り出し、溶出物試験に供したところ、PVP溶出量は12ppm、過酸化水素抽出量の最大値は20ppmであった。本比較例で得られた中空糸膜束は過酸化水素溶出量が高いため、保存安定性が劣っていた。本比較例で得られた中空糸膜束は約3ヵ月の保存で既にUV(220-350nm)吸光度は基準値の0.10以下を維持することができなくなった。該血液浄化器に、0.1MPaの圧力で加圧空気を充填し、10秒間の圧力降下が30mmHg以下のモジュールを試験に用いた。牛血液を用いた血液リークテストではモジュール30本中、2本に血球リークがみられた。偏肉度が小さいことと外表面孔径が大きすぎるにより、ピンホールの発生及び／または破れが発生したものと思われる。分析結果を表1、2、3に示した。

【0094】

(実施例3)

実施例2と同様の方法で、ポリスルホン(アモコ社製P-3500)18質量%、ポリビニルピロリドン(BASF社製K-60)9質量%、ジメチルアセトアミド(DMAc)68質量%、水5質量%よりなる製膜溶液を調製した。なお、上記ポリビニルピロリド

ンとしては、過酸化水素含有量100ppmのものを用いた。得られた製膜溶液を15 μ m、15 μ mの2種のフィルターに通した後、40℃に加温したチューブインオリフィスノズルから中空形成剤として予め減圧脱気した60℃の55質量%DMAc水溶液と同時に吐出し、紡糸管により外気と遮断された600mmのエアギャップ部を通過後、50℃の水中で凝固させた。使用したチューブインオリフィスノズルのノズルスリット幅は、平均60 μ mであり、最大61 μ m、最小59 μ m、スリット幅の最大値、最小値の比は1.03、ドラフト比は1.1であった。凝固浴から引き揚げられた中空糸膜束は85℃の水洗槽を45秒間通過させ溶媒と過剰のポリビニルピロリドン除去した後巻き上げた。該中空糸膜約10,000本の束を純水に浸漬し、121℃×1時間オートクレーブにて洗浄処理を行った。洗浄後の中空糸膜束の周りに実施例1と同様のポリエチレン製のフィルムを巻きつけた後、容器に置いて窒素置換をした状態で25kGyの吸収線量で γ 線を照射し架橋処理を行った。架橋処理前の中空糸膜束中の過酸化水素溶出量は最大値で2ppmであった。引き続き実施例1と同様に乾燥した。紡糸工程中の糸道変更のためのローラーは表面が鏡面加工されたものを使用し、固定ガイドは表面が梨地処理されたものを使用した。得られた中空糸膜束の内径は201 μ m、膜厚は43 μ mであった。表1、2より明らかなごとく、過酸化水素溶出量は全部位において低レベルで安定していた。

【0095】

このようにして得られた中空糸膜束を用いて、血液浄化器を組み立てた。リークテストを行った結果、中空糸膜同士の固着に起因するような接着不良は認められなかった。該血液浄化器内にRO水を充填した。血液浄化器より中空糸膜束を切り出し、溶出物試験に供したところ、PVP溶出量は7ppm、過酸化水素抽出量の最大値は3ppmであり問題ないレベルであった。該血液浄化器に、0.1MPaの圧力で加圧空気を充填し、10秒間の圧力降下が30mmHg以下のリークテスト合格品を以後の試験に用いた。また、血液浄化器より中空糸膜束を取り出し、外表面を顕微鏡にて観察したところ傷等の欠陥は観察されなかった。また、クエン酸加新鮮牛血を血液流量200mL/min、ろ過速度10mL/minで血液浄化器に流したが、血球リークはみられなかった。中空糸外側から中空糸内側にろ過されたエンドトキシンは検出限界以下であり、問題ないレベルであった。また、本実施例で得られた中空糸膜束の保存安定性は良好であり、1年間保存後の中空糸膜束の透析型人工腎臓装置製造承認基準であるUV(220-350nm)吸光度は0.05であり、基準値の0.1以下が維持されていた。リークテストを行った結果、中空糸同士の固着に起因するような接着不良は認められなかった。分析結果を表3に示した。

【0096】

(実施例4)

実施例2と同様の方法で、ポリスルホン(アモコ社製P-1700)17質量%、ポリビニルピロリドン(BASF社製K-60)5質量%、ジメチルアセトアミド(DMAc)73質量%、水5質量%よりなる製膜溶液を調製した。なお、上記ポリビニルピロリドンとしては、過酸化水素含有量120ppmのものを用いた。得られた製膜溶液を15 μ m、15 μ mの2種のフィルターに通した後、40℃に加温したチューブインオリフィスノズルから中空形成剤として減圧脱気された60℃の35質量%DMAc水溶液と同時に吐出し、紡糸管により外気と遮断された600mmのエアギャップ部を通過後、50℃の水中で凝固させた。使用したチューブインオリフィスノズルのノズルスリット幅は、平均60 μ mであり、最大61 μ m、最小59 μ m、スリット幅の最大値、最小値の比は1.03、ドラフト比は1.1であった。凝固浴から引き揚げられた中空糸膜束は85℃の水洗槽を45秒間通過させ溶媒と過剰のポリビニルピロリドン除去した後巻き上げた。該中空糸膜約10,000本の束を純水に浸漬し、121℃×1時間オートクレーブにて洗浄処理を行った。

【0097】

洗浄後の中空糸膜束の周りにポリエチレン製のフィルムを巻きつけた後フィルムで包装された湿潤状態の中空糸膜束を乾燥装置内の回転テーブルに48本×2段にセットし、12kWのマイクロ波を照射するとともに乾燥装置内を7kPaに減圧し15分間加熱処理

を行った。つづいてマイクロ波照射を停止するとともに減圧度を1 k P aに上げ3分間維持することにより水分を蒸発させた。次に減圧度を7 k P aに戻すとともにマイクロ波を照射し、出力を3.5 k Wにて7分間加熱処理を行った。加熱後、マイクロ波照射を停止し減圧度を0.8 k P aに上げて3分間維持した。さらに減圧度を7 k P aに戻してマイクロ波照射を再開し、出力を2.5 k Wにて5分間再加熱したのち、マイクロ波照射を停止し減圧度を0.5 k P aに上げて7分間乾燥処理を行った。さらに、該中空糸膜束を通風乾燥器において35℃にて3時間含水率均一化処理を行った。マイクロ波乾燥前の中空糸膜束の含水率は33.8質量%、1段目終了後の含水率は2.7質量%、2段目終了後の含水率は1.4質量%、3段目終了後の含水率は5.5質量%、通風乾燥終了後の含水率は1.7質量%であった。乾燥処理中の中空糸膜束の最高到達温度は56℃であった。紡糸工程中の糸道変更のためのローラーは表面が鏡面加工されたものを使用し、固定ガイドは表面が梨地処理されたものを使用した。得られた中空糸膜束の内径は200 μ m、膜厚は43 μ mであった。表1、2より明らかなごとく、過酸化水素溶出量は全部位において低レベルで安定していた。

【0098】

このようにして得られた中空糸膜束を用いて、血液浄化器を組み立てた。リークテストを行った結果、中空糸膜同士の固着に起因するような接着不良は認められなかった。該血液浄化器内にR O水を充填し25 k G yの吸収線量でγ線を照射し架橋処理を行った。γ線照射後の血液浄化器より中空糸膜束を切り出し、溶出物試験に供したところ、P V P溶出量7 p p m、過酸化水素抽出量の最大値は2 p p mであり問題ないレベルであった。該血液浄化器に、0.1 M P aの圧力で加圧空気を充填し、10秒間の圧力降下が30 m m A q以下のリークテスト合格品を以後の試験に用いた。また、血液浄化器より中空糸膜束を取り出し、外表面を顕微鏡にて観察したところ傷等の欠陥は観察されなかった。また、クエン酸加新鮮牛血を血液流量200 m L / m i n、ろ過速度10 m L / m i nで血液浄化器に流したが、血球リークはみられなかった。中空糸外側から中空糸内側にろ過されたエンドトキシンは検出限界以下であり、問題ないレベルであった。また、本実施例で得られた中空糸膜束の保存安定性は良好であり、1年間保存後の中空糸膜束の透析型人工腎臓装置製造承認基準であるU V (220-350 n m) 吸光度は0.06であり、基準値の0.10以下が維持されていた。分析結果を表3に示した。

【0099】

従来、中空糸膜束において、過酸化水素の挙動に着目した品質管理の手法は全く知られていない。中空糸膜束の品質の良さという点については多くの観点から検討することができるが、例えば、中空糸膜束を長手方向に27 c mに切断し、それを2.7 c mの10等分間隔にして、それぞれの部位で過酸化水素の溶出量を測定する。最大溶出量、最小溶出量をもとに、較差Aが求められる。そして、それを平均することにより平均溶出量を算定する。また、最大溶出量または最小溶出量と、平均溶出量の較差の最大値Bを品質のバラツキ度の程度とする。図1は、実施例1のバラツキの状態を示す。比較例1の場合も同様に求めることができる。このようにして算定した値を表2にまとめる。

【0100】

過酸化水素溶出量が、特に5 p p m程度を境界にして、中空糸膜束の品質のバラツキ度の関係を調べると、図2のようになる。過酸化水素溶出量が多くなると、中空糸膜束の10等分における各部位の過酸化水素溶出量にアンバランスが生じるため、各部位の溶出量の較差が大きくなる。そうすると、同じ材料で、過酸化水素の溶出に違いがあるということは、その分、中空糸膜の性能、機能にも影響するから、品質の管理上好ましくない。中空糸膜束の各部位にアンバランスがないということは、中空糸膜の品質においても優れていることが理解できる。そして、5 p p m程度の範囲は、バラツキ度を抑制するという点で、臨界的な範囲であることが理解できる。

【0101】

図3は、中空糸膜束より溶出するポリビニルピロリドンの溶出量を10 p p m以下に抑え、かつ中空糸膜束からの過酸化水素の溶出量を5 p p m以下に抑えた中空糸膜束を1年

保存した場合のUV吸光度の挙動を示す。過酸化水素の溶出量を5 ppm以下に抑えたものは、長期間保存してもUV吸光度を0.1以下に抑えることができるため、中空糸膜束中の過酸化水素存在量を5 ppm以下に抑えることは品質の安定に著しく寄与すると言える。

【産業上の利用可能性】

【0102】

本発明のポリスルホン系選択透過性中空糸膜束は、過酸化水素溶出量が抑制されており、該過酸化水素により引起される中空糸膜束を長期にわたり保存した場合のポリビニルピロリドン等の劣化が抑制されるので、長期保存をしても透析型人工腎臓装置製造承認基準であるUV(220-350nm)吸光度を0.10以下に維持することができる。従って、慢性腎不全の治療に用いる高透水性能を有する血液透析法中空糸型血液浄化器用等として好適である。また、本発明の製造方法により上記した中空糸膜束が、経済的に、かつ安定して製造できると。また、本発明の血液浄化器は充填されているポリスルホン系選択透過性中空糸膜束の過酸化水素溶出量が抑制されており、該過酸化水素により引き起される血液浄化器を長期にわたり保存した場合のポリスルホン系選択透過性中空糸膜束中のポリビニルピロリドン等の劣化が抑制されるので、長期保存をしても透析型人工腎臓装置製造承認基準であるUV(220-350nm)吸光度を0.10以下に維持することができ、血液浄化器を長期保存した場合の安全性が確保できる。従って、産業界に寄与することが大である。

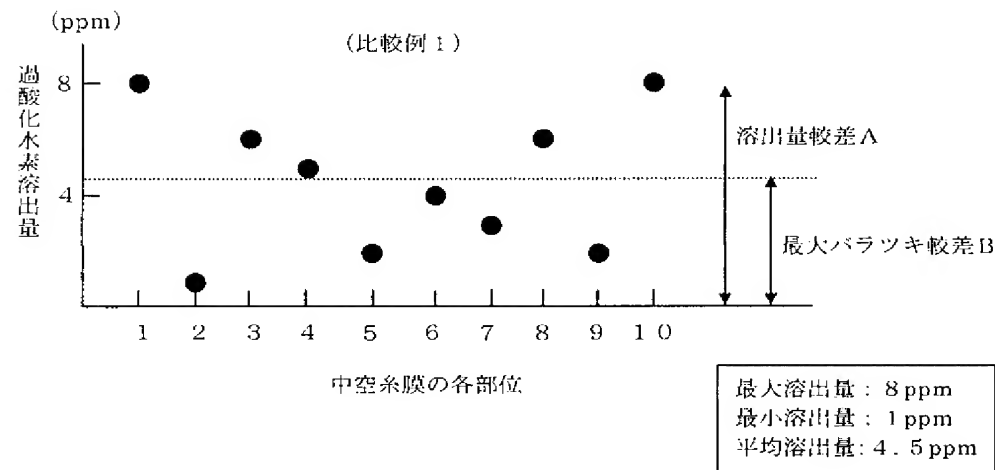
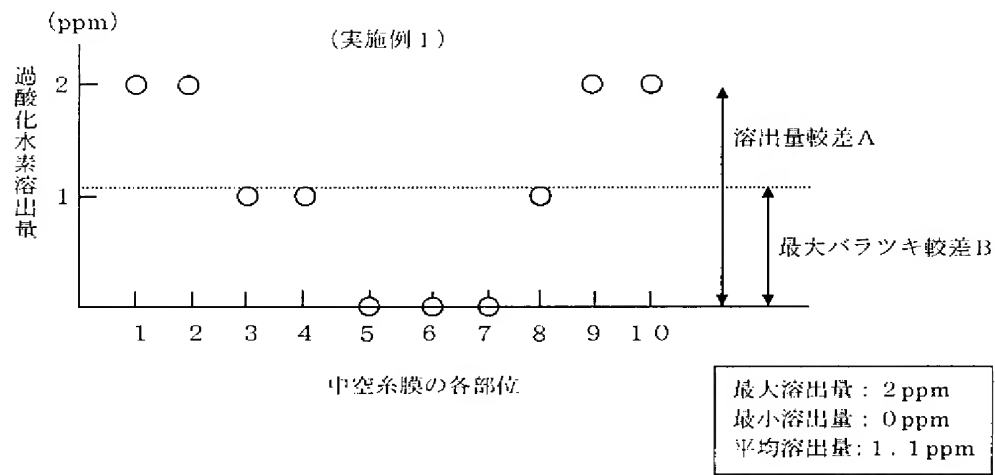
【図面の簡単な説明】

【0103】

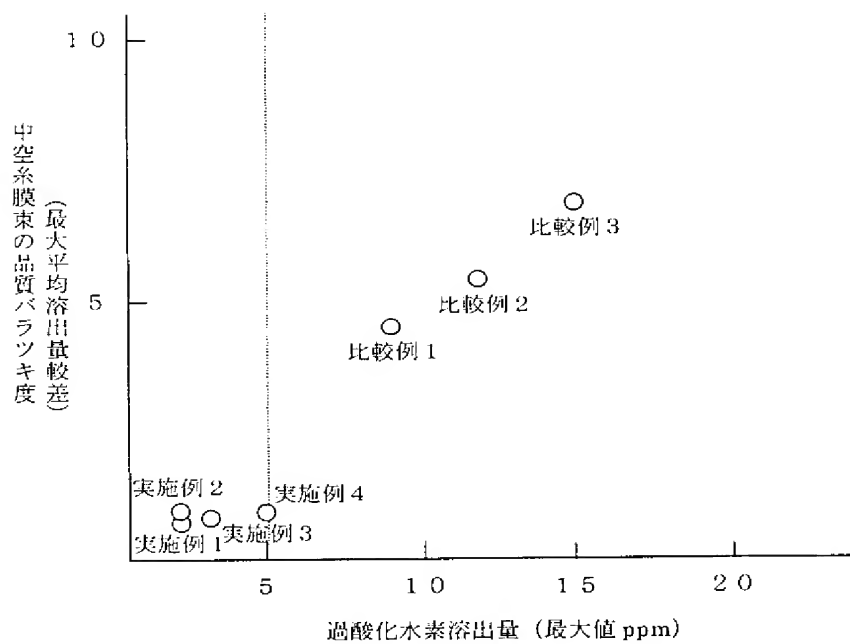
【図1】 中空糸膜を10等分したときの各部位の過酸化水素溶出量を示す模式図。

【図2】 中空糸膜束内の品質のバラツキ度を示す模式図。

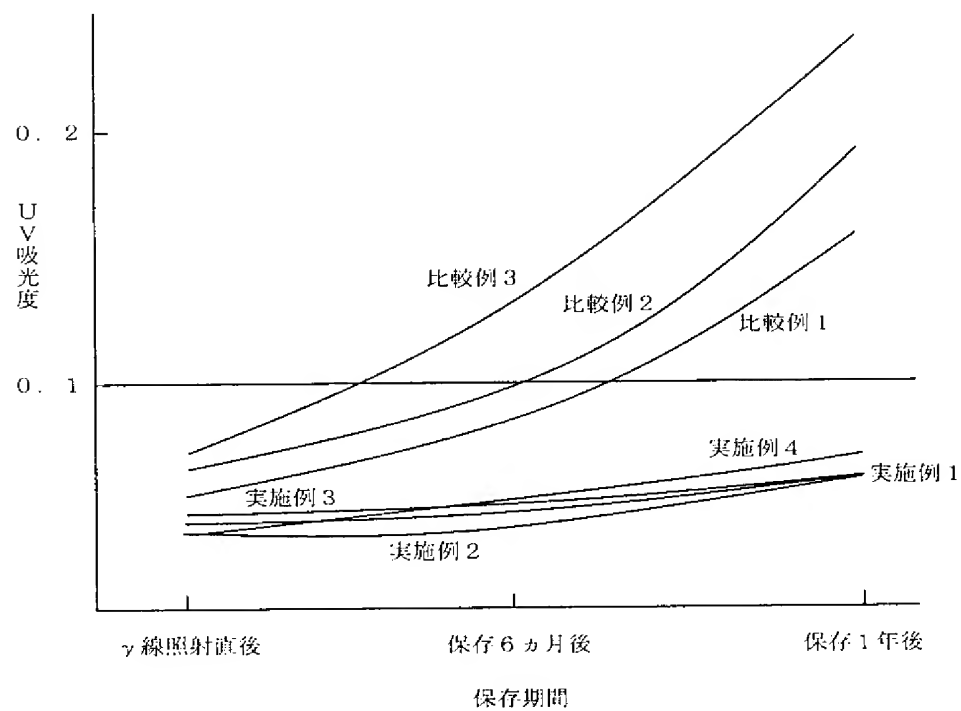
【図3】 中空糸膜束の過酸化水素存在量と保存後のUV吸光度の関係を示す模式図。



【図 2】



【図 3】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 安全性や性能の安定性が高く、特に慢性腎不全の治療に用いる高透水性能を有する血液透析法中空糸型血液浄化器用等に適したポリスルホン系選択透過性中空糸膜束と製造方法および長期の保存安定性の高い血液浄化器を提供する。

【解決手段】 ポリビニルピロリドンを含むポリスルホン系中空糸膜束において、該中空糸膜束よりのポリビニルピロリドンの溶出が10 ppm以下で、かつ過酸化水素の溶出が5 ppm以下であるポリスルホン系選択透過性中空糸膜束である。また、過酸化水素含有量が300 ppm以下であるポリビニルピロリドンを原料とするポリスルホン系選択透過性中空糸膜束の製造方法である。さらに、中空糸膜束の乾燥を減圧下でマイクロ波を照射して乾燥することを特徴とする前記したポリスルホン系選択透過性中空糸膜束の製造方法である。

【選択図】 なし

【書類名】	手続補正書
【整理番号】	CN04-094
【提出日】	平成16年 7月 27日
【あて先】	特許庁長官 殿
【事件の表示】	
【出願番号】	特願2004- 85799
【補正をする者】	
【識別番号】	000003160
【氏名又は名称】	東洋紡績株式会社
【代理人】	
【識別番号】	100123423
【弁理士】	
【氏名又は名称】	柿澤 紀世雄
【手続補正1】	
【補正対象書類名】	特許願
【補正対象項目名】	発明者
【補正方法】	追加
【補正の内容】	
【発明者】	
【住所又は居所】	滋賀県大津市堅田二丁目1番1号 東洋紡績株式会社 総合研究所内
【氏名】	馬淵 公洋
【発明者】	
【住所又は居所】	滋賀県大津市堅田二丁目1番1号 東洋紡績株式会社 総合研究所内
【氏名】	横田 英之
【発明者】	
【住所又は居所】	滋賀県大津市堅田二丁目1番1号 東洋紡績株式会社 総合研究所内
【氏名】	久世 勝朗
【発明者】	
【住所又は居所】	大阪府大阪市北区堂島浜二丁目2番8号 東洋紡績株式会社 本社内
【氏名】	玉村 憲幸
【発明者】	
【住所又は居所】	滋賀県大津市堅田二丁目1番1号 東洋紡績株式会社 総合研究所内
【氏名】	大野 仁
【発明者】	
【住所又は居所】	滋賀県大津市堅田二丁目1番1号 東洋紡績株式会社 総合研究所内
【氏名】	門田 典子
【発明者】	
【住所又は居所】	滋賀県大津市堅田二丁目1番1号 東洋紡績株式会社 総合研究所内
【氏名】	加藤 典昭
【発明者】	
【住所又は居所】	大阪府大阪市北区堂島浜二丁目2番8号 東洋紡績株式会社 本社内
【氏名】	柴野 博史

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府大阪市北区堂島浜二丁目２番８号 東洋紡績株式会社 本社内

【氏名】 野瀬 克彦

【書類名】 手続補正書
【整理番号】 CN03-094
【提出日】 平成16年 8月27日
【あて先】 特許庁長官 殿
【事件の表示】

【出願番号】 特願2004- 85799
【補正をする者】
【識別番号】 000003160
【氏名又は名称】 東洋紡績株式会社

【代理人】
【識別番号】 100123423
【弁理士】
【氏名又は名称】 柿澤 紀世雄
【発送番号】 226629

【手続補正1】
【補正対象書類名】 特許請求の範囲
【補正対象項目名】 全文
【補正方法】 変更
【補正の内容】

【書類名】 特許請求の範囲

【請求項1】

ポリビニルピロリドンを含むポリスルホン系選択透過性中空糸膜束において、該中空糸膜束よりのポリビニルピロリドンの溶出が10ppm以下で、かつ過酸化水素溶出量の最大値が5ppm以下であることを特徴とするポリスルホン系選択透過性中空糸膜束。

【請求項2】

中空糸膜束を長手方向に10個に分割し、各々を透析型人工腎臓装置製造承認基準により定められた試験を実施したとき、すべての抽出液における過酸化水素濃度が5ppm以下であることを特徴とするポリスルホン系選択透過性中空糸膜束。

【請求項3】

ポリビニルピロリドンを含むポリスルホン系選択透過性中空糸膜束において、ポリスルホン系選択透過性中空糸膜束を長手方向に10個に分割し、各々について測定した時の過酸化水素溶出量の最大値が全ての部位で5ppm以下であることを特徴とする請求項1または2に記載のポリスルホン系選択透過性中空糸膜束。

【請求項4】

ポリビニルピロリドンが架橋され不溶化していることを特徴とする請求項1～3のいずれかに記載のポリスルホン系選択透過性中空糸膜束。

【請求項5】

湿潤状態の中空糸膜束を室温で1年間保存した後に、透析型人工腎臓装置製造承認基準により定められた試験を実施した時の中空糸膜の抽出液におけるUV(220～350nm)吸光度が0.10以下であることを特徴とする請求項1～4のいずれかに記載のポリスルホン系選択透過性中空糸膜束。

【請求項6】

架橋により不溶化されたポリビニルピロリドンを含むポリスルホン系選択透過性中空糸膜束が充填されてなる血液浄化器において、ポリスルホン系選択透過性中空糸膜束を長手方向に10個に分割し、各々について測定した時の過酸化水素の溶出量が全ての部位で5ppm以下であることを特徴とする血液浄化器。

【請求項7】

血液浄化器を室温で1年間保存した後に透析型人工腎臓装置製造承認基準により定められた試験を実施した時の中空糸膜の抽出液におけるUV(220～350nm)吸光度が0.10以下であることを特徴とする請求項1～5に記載の血液浄化器。

【手続補正2】

【補正対象書類名】 明細書
【補正対象項目名】 0012
【補正方法】 変更
【補正の内容】
【0012】

本発明は、ポリビニルピロリドンを含むポリスルホン系中空糸膜束において、該中空糸膜束よりのポリビニルピロリドンの溶出が10ppm以下で、かつ過酸化水素の溶出量の最大値が5ppm以下であることを特徴とするポリスルホン系選択透過性中空糸膜束である。また、本発明は、ポリビニルピロリドンを含むポリスルホン系選択透過性中空糸膜束において、ポリスルホン系選択透過性中空糸膜束を長手方向に10個に分割し、各々について測定した時の過酸化水素の溶出量が全ての部位で5ppm以下であることを特徴とするポリスルホン系選択透過性中空糸膜束である。また、本発明は、過酸化水素含有量が300ppm以下であるポリビニルピロリドンを原料とすることを特徴とする前記したポリスルホン系選択透過性中空糸膜束の製造方法である。また、中空糸膜束の乾燥を減圧下でマイクロ波を照射して乾燥することを特徴とする前記したポリスルホン系選択透過性中空糸膜束の製造方法である。さらに、本発明は架橋により不溶化されたポリビニルピロリドンを含むポリスルホン系選択透過性中空糸膜束が充填されてなる血液浄化器において、ポリスルホン系選択透過性中空糸膜束を長手方向に10個に分割し、各々について測定した時の過酸化水素の溶出量が全ての部位で5ppm以下であることを特徴とする血液浄化器である。

【手続補正3】

【補正対象書類名】 明細書
【補正対象項目名】 0081
【補正方法】 変更
【補正の内容】
【0081】

このようにして得られた中空糸膜束を用いて血液浄化器を組み立て、リークテストを行った結果、中空糸膜同士の固着に起因するような接着不良は認められなかった。該血液浄化器内にRO水を充填し25kGyの吸収線量でγ線を照射し架橋処理を行った。γ線照射後の血液浄化器より中空糸膜束を切り出し、溶出物試験に供したところ、PVP溶出量は5ppm、過酸化水素溶出量の最大値は2ppmであり問題ないレベルであった。また、本実施例で得られた中空糸膜束の保存安定性は良好であり、1年間保存後の中空糸膜束の透析型人工腎臓装置製造承認基準であるUV(220-350nm)吸光度の最大値は0.06であり、基準値の0.10以下が維持されていた。

【手続補正4】

【補正対象書類名】 明細書
【補正対象項目名】 0091
【補正方法】 変更
【補正の内容】
【0091】

このようにして得られた中空糸膜束を用いて、血液浄化器を組み立てた。リークテストを行った結果、中空糸膜同士の固着に起因するような接着不良は認められなかった。該血液浄化器内にRO水を充填し25kGyの吸収線量でγ線を照射し架橋処理を行った。γ線照射後の血液浄化器より中空糸膜束を切り出し、溶出物試験に供したところ、PVP溶出量は6ppm、過酸化水素溶出量の最大値は2ppmであり問題ないレベルであった。また、本実施例で得られた中空糸膜束の保存安定性は良好であり、1年間保存後の中空糸

膜束の透析型人工腎臓装置製造承認基準であるUV（220－350nm）吸光度の最大値は0.06であり、基準値の0.1以下が維持されていた。また血液浄化器より中空糸膜束を取り出し、外表面を顕微鏡にて観察したところ傷等の欠陥は観察されなかった。牛血液を用いた血液リークテストでは血球リークはみられなかった。分析結果を表3に示した。

【手続補正5】

【補正対象書類名】 明細書
【補正対象項目名】 0095
【補正方法】 変更
【補正の内容】
【0095】

このようにして得られた中空糸膜束を用いて、血液浄化器を組み立てた。リークテストを行った結果、中空糸膜同士の固着に起因するような接着不良は認められなかった。該血液浄化器内にRO水を充填した。血液浄化器より中空糸膜束を切り出し、溶出物試験に供したところ、PVP溶出量は7ppm、過酸化水素溶出量の最大値は3ppmであり問題ないレベルであった。該血液浄化器に、0.1MPaの圧力で加圧空気を充填し、10秒間の圧力降下が30mmHg以下のリークテスト合格品を以後の試験に用いた。また、血液浄化器より中空糸膜束を取り出し、外表面を顕微鏡にて観察したところ傷等の欠陥は観察されなかった。また、クエン酸加新鮮牛血を血液流量200mL/min、ろ過速度10mL/minで血液浄化器に流したが、血球リークはみられなかった。中空糸外側から中空糸内側にろ過されたエンドトキシンは検出限界以下であり、問題ないレベルであった。また、本実施例で得られた中空糸膜束の保存安定性は良好であり、1年間保存後の中空糸膜束の透析型人工腎臓装置製造承認基準であるUV（220－350nm）吸光度の最大値は0.06であり、基準値の0.1以下が維持されていた。リークテストを行った結果、中空糸同士の固着に起因するような接着不良は認められなかった。分析結果を表3に示した。

【手続補正6】

【補正対象書類名】 明細書
【補正対象項目名】 0098
【補正方法】 変更
【補正の内容】
【0098】

このようにして得られた中空糸膜束を用いて、血液浄化器を組み立てた。リークテストを行った結果、中空糸膜同士の固着に起因するような接着不良は認められなかった。該血液浄化器内にRO水を充填し25kGyの吸収線量でγ線を照射し架橋処理を行った。γ線照射後の血液浄化器より中空糸膜束を切り出し、溶出物試験に供したところ、PVP溶出量7ppm、過酸化水素溶出量の最大値は2ppmであり問題ないレベルであった。該血液浄化器に、0.1MPaの圧力で加圧空気を充填し、10秒間の圧力降下が30mmHg以下のリークテスト合格品を以後の試験に用いた。また、血液浄化器より中空糸膜束を取り出し、外表面を顕微鏡にて観察したところ傷等の欠陥は観察されなかった。また、クエン酸加新鮮牛血を血液流量200mL/min、ろ過速度10mL/minで血液浄化器に流したが、血球リークはみられなかった。中空糸外側から中空糸内側にろ過されたエンドトキシンは検出限界以下であり、問題ないレベルであった。また、本実施例で得られた中空糸膜束の保存安定性は良好であり、1年間保存後の中空糸膜束の透析型人工腎臓装置製造承認基準であるUV（220－350nm）吸光度の最大値は0.07であり、基準値の0.10以下が維持されていた。分析結果を表3に示した。

【手続補正7】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 0099

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【0099】

このようにして得られた中空糸膜束を用いて、血液浄化器を組み立てた。実施例2において行ったγ線照射による架橋処理を行なわなかった。血液浄化器より中空糸膜束を切り出し、溶出物試験に供したところ、PVP溶出量は12ppm、過酸化水素溶出量の最大値は20ppmであった。本比較例で得られた中空糸膜束は過酸化水素溶出量が高いため、保存安定性が劣っていた。本比較例で得られた中空糸膜束は約3ヵ月の保存で既に透析型人工腎臓装置製造承認基準であるUV(220-350nm)吸光度の最大値を0.10以下に維持することができなくなった。該血液浄化器に、0.1MPaの圧力で加圧空気を充填し、10秒間の圧力降下が30mmHg以下のモジュールを試験に用いた。牛血液を用いた血液リークテストではモジュール30本中、2本に血球リークがみられた。偏肉度が小さいことと外表面孔径が大きすぎることで、ピンホールの発生及び／または破れが発生したものと思われる。分析結果を表1、2、3に示した。

【書類名】 手続補正書
【整理番号】 CN03-094
【提出日】 平成16年11月12日
【あて先】 特許庁長官 殿
【事件の表示】

【出願番号】 特願2004- 85799
【補正をする者】
【識別番号】 000003160
【氏名又は名称】 東洋紡績株式会社

【代理人】
【識別番号】 100123423
【弁理士】
【氏名又は名称】 柿澤 紀世雄
【発送番号】 360060

【手続補正1】
【補正対象書類名】 特許請求の範囲
【補正対象項目名】 全文
【補正方法】 変更
【補正の内容】

【書類名】 特許請求の範囲

【請求項1】

ポリビニルピロリドンを含むポリスルホン系選択透過性中空糸膜束において、該中空糸膜束よりのポリビニルピロリドンの溶出が10ppm以下で、かつ該中空糸膜束を長手方向に10個に分割して、各部位について透析型人工腎臓装置製造承認基準により定められた試験を実施したとき、各部位における抽出液の過酸化水素溶出量の最大値が全ての部位で5ppm以下であることを特徴とするポリスルホン系選択透過性中空糸膜束。

【請求項2】

ポリビニルピロリドンが架橋され不溶化していることを特徴とする請求項1に記載のポリスルホン系選択透過性中空糸膜束。

【請求項3】

湿潤状態の中空糸膜束を室温で1年間保存した後に、透析型人工腎臓装置製造承認基準により定められた試験を実施した時の中空糸膜の抽出液におけるUV(220～350nm)吸光度が0.10以下であることを特徴とする請求項1または2に記載のポリスルホン系選択透過性中空糸膜束。

【請求項4】

架橋により不溶化されたポリビニルピロリドンを含むポリスルホン系選択透過性中空糸膜束が充填されてなる血液浄化器において、ポリスルホン系選択透過性中空糸膜束を長手方向に10個に分割して、各部位について透析型人工腎臓装置製造承認基準により定められた試験を実施したとき、各部位の抽出液の過酸化水素の溶出量が、全ての部位で5ppm以下であることを特徴とする血液浄化器。

【請求項5】

血液浄化器を室温で1年間保存した後に透析型人工腎臓装置製造承認基準により定められた試験を実施した時の中空糸膜の抽出液におけるUV(220～350nm)吸光度が0.10以下であることを特徴とする請求項4に記載の血液浄化器。

—

【手続補正2】
【補正対象書類名】 明細書
【補正対象項目名】 0012
【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 0 1 2 】

本発明は、ポリビニルピロリドンを含むポリスルホン系選択透過性中空糸膜束において、該中空糸膜束よりのポリビニルピロリドンの溶出が10 ppm以下で、かつ該中空糸膜束を長手方向に10個に分割して、各部位について透析型人工腎臓装置製造承認基準により定められた試験を実施したとき、各部位における抽出液の過酸化水素溶出量の最大値が全ての部位で5 ppm以下であることを特徴とするポリスルホン系選択透過性中空糸膜束である。また、湿潤状態の中空糸膜束を室温で1年間保存した後に、透析型人工腎臓装置製造承認基準により定められた試験を実施した時の中空糸膜の抽出液におけるUV（220～350 nm）吸光度が0.10以下であることを特徴とするスルホン系選択透過性中空糸膜束である。

さらに、架橋により不溶化されたポリビニルピロリドンを含むポリスルホン系選択透過性中空糸膜束が充填されてなる血液浄化器において、ポリスルホン系選択透過性中空糸膜束を長手方向に10個に分割して、各部位について透析型人工腎臓装置製造承認基準により定められた試験を実施したとき、各部位の抽出液の過酸化水素の溶出量が、全ての部位で5 ppm以下であることを特徴とする血液浄化器である。

出願人履歴

0 0 0 0 0 3 1 6 0

19900810

新規登録

大阪府大阪市北区堂島浜2丁目2番8号

東洋紡績株式会社